

DOTTORATO DI RICERCA

*"Riproduzione, Sviluppo e
Accrescimento dell'uomo"*

Ciclo: *XIX*

Coordinatore: Prof. Claudio Pignata

**Diagnosi precoce del carcinoma
della cervice uterina e management
delle lesioni preinvasive**

Candidato:
Dott. Domenico Vitagliano

Tutore:
Prof. Costantino Di Carlo

INDICE

Introduzione	pag. 3
Lesioni ghiandolari preinvasive della cervice uterina	pag. 3
Modificazioni della cervice uterina in postmenopausa	pag. 17
Tecniche diagnostiche	pag. 19
Diagnosi e terapia delle lesioni ghiandolari preinvasive della cervice uterina ...	pag. 25
AGUS e lesioni ghiandolari della cervice uterina	pag. 25
Coesistenza di lesioni ghiandolari in campioni di conizzazione eseguiti per HG-	
SIL	pag. 29
Lesioni ghiandolari invasive della cervice uterina	pag. 30
Valutazione sistematica del canale cervicale nelle pazienti con lesione squamosa e	
AGC	pag. 31
Discussione	pag. 39
Pap-test anormale in postmenopausa: rivalutazione di ASCUS e LG-SIL dopo	
terapia estrogenica locale	pag. 44
Materiali e metodi	pag. 44
Risultati	pag. 51
Discussione	pag. 55
Bibliografia	pag. 59

INTRODUZIONE

LESIONI GHIANDOLARI PREINVASIVE DELLA CERVICE UTERINA

La prevenzione secondaria del carcinoma della cervice uterina, grazie all'impiego di tests di screening (*pap-test*) e diagnostici (*colposcopia* con biopsia mirata), ha ridotto drasticamente l'incidenza del carcinoma invasivo ed il ricorso alla terapia radicale e radiante, con aumento della individuazione delle lesioni preinvasive e dei trattamenti conservativi. Ciò si è verificato principalmente per il *carcinoma squamoso*, poichè l'incidenza delle lesioni ghiandolari invasive del canale cervicale non ha subito la stessa drastica riduzione, per cui l'*adenocarcinoma* del canale cervicale ha mantenuto pressochè immutata la sua incidenza assoluta. La riduzione dell'incidenza dell'*adenocarcinoma* invasivo si può attuare solo migliorando l'accuratezza diagnostica per le forme preinvasive del canale cervicale. L'*adenocarcinoma in situ* (ACIS) della cervice uterina, descritto per la prima volta nel 1953⁽¹⁾, è una lesione intraepiteliale che fa parte di uno spettro di lesioni con due diversi gradi di atipia cellulare e architetturale dell'epitelio colonnare denominate *neoplasia intraepiteliale ghiandolare cervicale* (CIGN)⁽²⁻³⁾. L'ACIS costituisce il 2% di tutte le lesioni intraepiteliali cervicali mentre l'*adenocarcinoma* rappresenta dal 6% al 18% di tutte le lesioni invasive della cervice. Ciò indica che nella storia naturale delle lesioni atipiche dell'epitelio colonnare la fase preinvasiva è molto breve o esiste una significativa difficoltà nella diagnosi delle lesioni intraepiteliali dell'epitelio cilindrico⁽⁷⁻⁸⁻⁹⁻¹⁰⁾. Inoltre, dal 46% al 72% dei casi di ACIS e *adenocarcinoma*, coesiste una lesione squamosa⁽¹¹⁻¹²⁻¹³⁾. L'incidenza dell'ACIS è in aumento; è infatti raddoppiata negli ultimi decenni, probabilmente in conseguenza della diffusione dell'uso dei contraccettivi orali. L'incidenza dell'ACIS è due volte superiore nelle donne che assumono contraccettivi orali da più di 5 anni e si quadruplica se il periodo di assunzione supera i 10 anni⁽³⁵⁾. È più comunemente diagnosticato nelle giovani donne, tra i 29 ed i 46 anni d'età con una media di 35,8 anni d'età⁽²⁻¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶⁾. La diagnosi precoce delle lesioni

ghiandolari è quindi un obiettivo ancora non raggiunto. Spesso tali lesioni non vengono individuate per l'assenza di sintomatologia clinica, per la presenza di una citologia normale o una citologia che orienta il clinico alla ricerca di una lesione squamosa o anche per la sua scarsa familiarità per l'aspetto colposcopico delle lesioni preinvasive⁽¹¹⁻¹⁶⁻¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰⁻²¹⁻²²⁾.

La mucosa del canale cervicale è rivestita da un epitelio cilindrico monostratificato, con cellule mucosecarnenti con nucleo basale. Esso ricopre anche le ghiandole, le quali andrebbero più correttamente chiamate pseudoghiandole o cripte ghiandolari, poichè sono delle semplici invaginazioni della mucosa⁽²⁶⁻²⁷⁾. La superficie dell'epitelio è lievemente ondulata a livello del canale. Quando questo è presente anche a livello esocervicale (ectopia) assume un aspetto più ondulato fino a formare delle papille. Qui viene progressivamente sostituito con epitelio pavimentoso pluristratificato per un processo definito *metaplasia squamosa*. In verità non avviene la trasformazione dell'epitelio colonnare in epitelio squamoso (*metaplasia diretta*) ma la sua sostituzione (*metaplasia indiretta*)⁽²⁸⁾. L'epitelio squamoso metaplastico si sviluppa dalle *cellule subcolonnari*⁽²⁸⁻³¹⁾. Queste ultime non sono presenti nell'epitelio colonnare inalterato, ma compaiono solo nell'epitelio colonnare che andrà incontro alla metaplasia squamosa. Il processo fisiologico si conclude con la nascita di un epitelio squamoso maturo contenente glicogeno indistinguibile dall'epitelio squamoso originale presente normalmente sull'esocervice, se non per la cariometria e l'aspetto ondulato del limite di separazione con lo stroma (*metaplasia squamosa matura*)⁽²⁸⁾. Il processo attraversa degli stadi intermedi durante i quali l'epitelio non ha ancora raggiunto la sua architettura definitiva (*metaplasia squamosa immatura*). La metaplasia squamosa matura è il risultato fisiologico della trasformazione normale. Tale eventualità si verifica nella maggior parte dei casi. Meno frequentemente invece la metaplasia immatura può dare origine ad un *epitelio acantosico* ed altre volte invece trasformarsi in un *epitelio atipico* (*neoplasia intraepiteliale cervicale – CIN; lesione intraepiteliale squamosa – SIL*). Quest'ultimo è caratterizzato dalla presenza di atipie cellulari. Le atipie cellulari compaiono precocemente

nelle fasi iniziali del processo metaplastico determinando il quadro della *metaplasia squamosa atipica*, una metaplasia squamosa immatura con atipie cellulari dalla quale originano gli epiteli squamosi atipici. Gli epiteli squamosi atipici sono lesioni precancerose e quindi precursori del carcinoma squamoso con rischio di invasione stromale crescente dalla *CIN 1 (LG-SIL)* alle *CIN 2-3 (HG-SIL, carcinoma in situ)*. È tuttavia possibile che le atipie cellulari compaiano direttamente nell'epitelio colonnare nel quale non sia presente alcun segno di trasformazione metaplastica. È questo il caso della *neoplasia intraepiteliale ghiandolare cervicale (CIGN)* di cui l'*adenocarcinoma in situ (ACIS)* rappresenta la lesione di alto grado (*high grade CIGN*). La CIGN di basso grado (*low grade CIGN*) include l'*atipia ghiandolare cervicale* (alterazioni non neoplastiche associate solitamente a stati infiammatori e radioterapia) e la *displasia ghiandolare cervicale* (iperplasia ghiandolare atipica con modificazioni meno severe rispetto all'adenocarcinoma in situ). La CIGN di alto grado (*high grade CIGN*) include invece soltanto l'ACIS⁽⁴⁻⁵⁻⁶⁾. L'ACIS insorge nell'epitelio colonnare solitamente sulla sua superficie o nella porzione più esterna delle cripte ghiandolari, ma può essere situato anche sul fondo di quest'ultime, con evidenti implicazioni diagnostiche. Non è ancora nota la sua patogenesi ma non sembra correlata con il processo di metaplasia squamosa e numerosi studi indicano che le lesioni ghiandolari atipiche siano associate all'infezione da HPV 18. L'ACIS è caratterizzato da cellule atipiche situate in più livelli simulando una pluristratificazione. Pur potendo essere coinvolto tutto il canale cervicale, il 95% degli ACIS insorge a livello della giunzione squamocolonnare. Fa eccezione il tipo endometrioidale che insorge il più delle volte lontano dalla giunzione squamocolonnare e può quindi ritrovarsi anche molto in alto nel canale cervicale⁽³⁶⁾. Esso è associato ad un epitelio squamoso atipico in una percentuale che va dal 33% al 77% ed è spesso un reperto occasionale in campioni di conizzazione eseguita per lesioni squamose, ma può essere anche diagnosticato con la citologia⁽¹⁶⁻³²⁻³³⁻³⁴⁾. Per quanto riguarda le lesioni squamose, esistono dei criteri ben definiti per porre diagnosi di invasione stromale e distinguere il carcinoma

microinvasivo da quello francamente invasivo. Tali criteri non sono purtroppo applicabili alle lesioni ghiandolari. L'individuazione dell'invasione stromale precoce e quindi la distinzione tra ACIS ed *adenocarcinoma microinvasivo* è difficile⁽³⁷⁻³⁸⁻³⁹⁾. La pseudopluristratificazione dell'adenocarcinoma in situ all'interno di cripte ghiandolari, a volte ramificate in modo bizzarro, può simulare una invasione stromale e spesso negli adenocarcinomi invasivi di piccole dimensioni (microcarcinomi) si osservano ghiandole molto vicine tra loro immerse in scarso stroma, per cui è impossibile una misurazione accurata del livello di invasione. L'invasione avviene solitamente nei pressi della giunzione squamocolonnare, tranne per il tipo endometrioidale che come si è detto insorge più spesso lontano dalla stessa.

L'esame citologico con cytobrush è l'unica indagine non invasiva per lo studio dei 2/3 superiori del canale cervicale. Permette la valutazione di cellule sfaldate presenti nel lume del canale cervicale. Tali cellule possono originare dalla mucosa endocervicale di superficie o delle cripte ghiandolari, o dalla cavità endometriale e, quindi, da lesioni presenti in questi compartimenti. Fatta eccezione per le lesioni squamose insorgenti isolate nel canale cervicale lontano dalla zona di trasformazione e quelle endocervicali completamente o in parte per risalita della giunzione squamocolonnare, le lesioni peculiari del canale cervicale sono quelle ghiandolari. L'esame citologico può rilevare in questi casi la presenza di cellule atipiche di origine ghiandolare. Queste possono orientare il citologo per una origine sicuramente neoplastica e permettere una diagnosi citologica di adenocarcinoma invasivo dell'endocervice, dell'endometrio, extrauterino (secondario) o "non altrimenti specificato" (NOS), o anche di un ACIS. Spesso però la presenza di cellule ghiandolari atipiche (AGC) non permette di distinguere con certezza tra natura neoplastica e non. Tali cellule atipiche possono essere classificate come "non altrimenti specificate" (*AGC-NOS* di origine endocervicale, endometriale o ghiandolare) o probabilmente neoplastiche (*AGC favor neoplastic* di origine endocervicale o ghiandolare). La sigla AGC ha sostituito, nel Bethesda 2001⁽⁴⁴⁾ (Tabella 1), la vecchia sigla AGUS che determinava spesso confusione con la sigla ASCUS. Da quanto

detto, si evince che la categoria AGUS della vecchia terminologia è stata ristretta e suddivisa in diverse sottocategorie. In primo luogo è stata individuata una categoria a parte per l'ACIS, il quale era prima incluso nella denominazione generica "AGUS probabilmente neoplastico". Ciò è stato possibile grazie a studi che hanno documentato chiaramente la riproducibilità di criteri citologici che definiscono l'ACIS⁽⁴⁵⁾. Non esiste ancora una categoria intermedia per le lesioni ghiandolari atipiche di basso grado (low grade CIGN), ma le AGC non diagnostiche per una neoplasia invasiva o in situ sono state suddivise in due grosse sottocategorie (AGC-NOS e AGC favor neoplastic) la prima delle quali include più probabilmente lesioni ghiandolari atipiche non neoplastiche (reattive) e la seconda associata con maggiore probabilità ad una lesione ghiandolare atipica preinvasiva o invasiva. La presenza di AGC (0,3% di tutti i pap-test) non è però sempre associata ad una lesione ghiandolare⁽⁴⁰⁻⁴¹⁻⁴²⁻⁴³⁾. Dal 9% al 54% dei casi l'AGC si associa ad una lesione intraepiteliale squamosa⁽⁴⁰⁻⁴¹⁻⁴²⁻⁴³⁾. Pur essendo possibile una diagnosi citologica per l'ACIS, esso può essere presente in fino all'8% dei casi di AGC⁽⁴⁰⁻⁴¹⁻⁴²⁻⁴³⁾. Inoltre dall'1% al 9% l'AGC si associa ad un carcinoma invasivo⁽⁴⁰⁻⁴¹⁻⁴²⁻⁴³⁾. Appare chiaro, quindi, che nonostante i grossi passi avanti fatti nel campo della diagnostica citologica, esiste ancora, per quanto riguarda le lesioni del canale cervicale, una discordanza significativa tra la citologia e l'istologia. Per cui, fatta eccezione per le diagnosi citologiche di lesioni invasive o in situ che spingono necessariamente il clinico alla ricerca di una lesione del canale endocervicale o della cavità endometriale (colposcopia, curettage endocervicale, isteroscopia, endocervicoscopia, ecografia), la presenza invece di una AGC pone alcune difficoltà nella gestione clinica, perchè associata a condizioni molto diverse tra loro (da fenomeni reattivi a neoplasie invasive) ed è difficile allestire protocolli di gestione dell'AGC senza il rischio di sfociare nell'accanimento diagnostico-terapeutico o nel suo esatto opposto.

La colposcopia permette lo studio dell'esocervice e della porzione più esterna del canale cervicale. Permette quindi la visualizzazione della zona di trasformazione e della giunzione

squamocolumnare quando sono completamente presenti sulla esocervice o raggiungibili con il dilatatore endocervicale nel terzo inferiore dell'endocervice. Con essa è quindi possibile individuare la maggior parte delle lesioni squamose preinvasive che sono presenti solitamente a livello della zona di trasformazione, fatta eccezione per i casi di colposcopia insoddisfacente per lesioni endocervicali completamente, o in parte, per risalita della giunzione squamocolumnare o di colposcopie soddisfacenti falsamente negative per lesioni squamose insorgenti isolate nel canale cervicale lontano dalla zona di trasformazione, tutte valutabili comunque con la endocervicoscopia con l'uso dell'acido acetico, quando non sono coinvolte isolatamente le cripte ghiandolari. Per le lesioni squamose esistono, infatti, quadri colposcopici tipici che possono orientare il clinico verso la diagnosi di una lesione di grado più o meno elevato, pur dovendo questa essere comunque confermata istologicamente. Esistono inoltre criteri morfologici che possono guidare la scelta del punto della lesione più idoneo per l'esecuzione di una biopsia mirata. Quest'ultima, unitamente al quadro colposcopico, può permettere di escludere con altissima probabilità la presenza di una lesione di alto grado e di eseguire una terapia conservativa che può, in alcuni protocolli, anche non essere escissionale ma distruttiva, con la impossibilità di eseguire sulla lesione completa una diagnosi istologica definitiva con esteso campionamento. Ciò fa comprendere quanto la colposcopia in mani esperte, per le lesioni squamose, possa formulare comunque un giudizio sul grado della lesione evidenziata indipendentemente dalla conferma istologica. Ciò non toglie che per lesioni per cui si sospetti una HG-SIL alla colposcopia o che la stessa sia confermata con una biopsia mirata, debba essere eseguita comunque "sempre" una terapia escisionale (conizzazione, leep) per la valutazione di una eventuale invasione stromale (misurabile) o un coinvolgimento degli spazi linfovaskolari. Tali dati, assieme alla valutazione dei margini del campione esciso, permettono al clinico di decidere se l'escissione ha svolto un ruolo terapeutico oltre che diagnostico o sono necessari ulteriori interventi. Diverso è il discorso per le lesioni ghiandolari. Queste, anche quando presenti a livello esocervicale, nei

pressi della giunzione squamocolonnare, non danno solitamente dei quadri facilmente riconoscibili. Non esistono immagini colposcopiche tipiche per la presenza di un ACIS o di un adenocarcinoma microinvasivo. Data l'alta frequenza di associazione di tali lesioni con le SIL, molto spesso si rilevano solo modificazioni colposcopiche indicative di una lesione squamosa. Inoltre potendo insorgere teoricamente lungo tutto il canale endocervicale, risulta che, pur essendo meno frequenti delle lesioni squamose, la maggior parte delle lesioni ghiandolari non venga identificata ad un esame colposcopico di routine. Inoltre non esistono aspetti morfologici per le lesioni di basso grado. L'ACIS, all'esame colposcopico, determina solo lievissime modificazioni della superficie dell'epitelio colonnare e, spesso, le cripte ghiandolari neoplastiche possono essere seppellite al di sotto della superficie dell'epitelio di superficie e non avere alcuna comunicazione con il lume del canale, ad esempio per la presenza di una metaplasia squamosa in superficie⁽¹¹⁻¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰⁻²¹⁻²²⁻²³⁾. Per questo motivo, l'ACIS è storicamente considerato una lesione non evidenziabile colposcopicamente. L'ACIS è comunque relativamente raro e non esistono colposcopisti che hanno accumulato una esperienza tale, da aver visto durante la loro attività così tanti quadri associati ad esso da aver potuto familiarizzare con essi così come per le SIL. Quindi i colposcopisti non hanno la possibilità di apprendere e riconoscere alterazioni morfologiche dell'epitelio colonnare che possono essere spia di una lesione ghiandolare preinvasiva. Esistono però quadri che possono guidare il colposcopista a sospettare una lesione ghiandolare e quindi a ricercarla⁽²¹⁻²²⁾. La maggior parte delle lesioni ghiandolari insorge nella zona di trasformazione o molto vicino ad essa. Esistono tre quadri colposcopici per l'ACIS. La prima è una papilla che assomiglia molto ad una metaplasia immatura, per la fusione di più escrescenze papillari, tali che è possibile evidenziare escrescenze papillari di varie dimensioni, con vari gradi di reazione acetobianca (Foto 1). Data la somiglianza con una trasformazione normale immatura, nella maggior parte dei casi tale quadro non viene individuato e non viene sottoposto a biopsia⁽²¹⁻²²⁻²³⁾. Il secondo quadro in ordine di frequenza è un'area piana di colore variegato rosso e bianco, anche questa

molto simile ad una normale trasformazione immatura e per questo motivo non evidenziata⁽²¹⁻²²⁾ (Foto 2). La terza ed ultima modalità di presentazione di un ACIS è quella di una o più aree rilevate acetobianche nel contesto dell'epitelio colonnare derivanti dalla fusione delle papille e dalla pseudopluristratificazione delle cellule atipiche⁽²¹⁻²²⁾ (Foto 3). Nelle donne giovani (nelle quali ha incidenza maggiore) l'ACIS ha più frequentemente localizzazione esocervicale, con una più breve estensione superficiale ed una minore profondità di coinvolgimento delle cripte ghiandolari⁽¹¹⁻¹⁶⁻³⁰⁾. Comunque, solitamente, l'ACIS non supera i 15mm di lunghezza (cranio-caudale)⁽¹¹⁻¹⁶⁻³⁰⁾. Molte casistiche riportano una estensione superficiale dell'ACIS proporzionalmente correlata all'età⁽¹⁶⁻³⁰⁾, con una media di 5,6mm al di sotto dei 36 anni d'età e di 10,8mm al di sopra dei 36 anni d'età⁽³⁰⁾. Di solito il coinvolgimento delle cripte ghiandolari è superficiale e non va oltre i 4mm dalla superficie⁽¹¹⁻¹²⁻¹⁶⁻²⁹⁾, e la profondità del coinvolgimento delle cripte è anch'esso correlato all'età, con un coinvolgimento più superficiale nelle donne giovani⁽³⁰⁾. Quando tali quadri appena descritti, difficili da riconoscere già quando sono isolati, sono presenti in una lesione mista (maggior parte dei casi di ACIS), è facile comprendere come sia possibile evidenziare solo la lesione squamosa, più chiaramente visibile e riconoscibile⁽²¹⁻²²⁻²⁴⁻²⁵⁾. Quando è presente una lesione squamosa, specialmente nelle donne giovani, è possibile che nei suoi pressi sia quindi presente un ACIS⁽¹²⁻²¹⁻²²⁾. L'ACIS può essere presente ai lati di una lesione squamosa o sull'epitelio colonnare interposto tra due lesioni squamose (Foto 4). Nel caso in cui la giunzione squamocolumnare è molto vicina all'orifizio uterino esterno, è possibile che l'ACIS, pur essendo vicino alla zona di trasformazione, sia situato nel canale cervicale. Se sono presenti due o più lesioni squamose separate da un epitelio apparentemente ghiandolare o metaplastico immaturo, è alta la probabilità che quest'ultimo contenga una lesione ghiandolare. Quando esiste una patologia mista (squamosa e ghiandolare), sia dal punto di vista citologico che colposcopico, la lesione squamosa è, nella maggior parte dei casi, l'unica ad essere evidenziata⁽²¹⁻²²⁻²⁴⁻²⁵⁾. Il citologo infatti individua soltanto segni di una lesione squamosa ed il

colposcopista si ritiene soddisfatto di aver individuato un quadro morfologico tipico di un epitelio squamoso atipico. La biopsia mirata conferma la presenza della sola lesione squamosa. Soltanto la terapia escissionale (che pertanto andrebbe incoraggiata rispetto a quella distruttiva) evidenzia l'associazione di un ACIS. Quindi quando si sospetta una lesione ghiandolare per un citologico positivo, anche quando la biopsia incisionale mirata non rileva una lesione ghiandolare, va eseguita comunque una escissione completa della lesione (conizzazione, leep) con margini del campione in tessuto colposcopicamente non coinvolto per la possibilità che sia presente un ACIS nelle immediate vicinanze. Quindi, poichè non esiste un quadro colposcopico unico di presentazione per le lesioni ghiandolari preinvasive e poichè gli stessi quadri mimano condizioni normali, la loro diagnosticabilità colposcopica non è soddisfacente. Non sono inoltre applicabili a tali lesioni criteri colposcopici utilizzabili per le lesioni squamose, come la valutazione del pattern vascolare, lo spessore, l'intensità della reazione acetobianca e l'irregolarità della superficie, e la distanza intercapillare.



Foto 1 – Quadri colposcopici dell'ACIS – 1: Escrescenze papillari di dimensione e reazione acetobianca variabile.

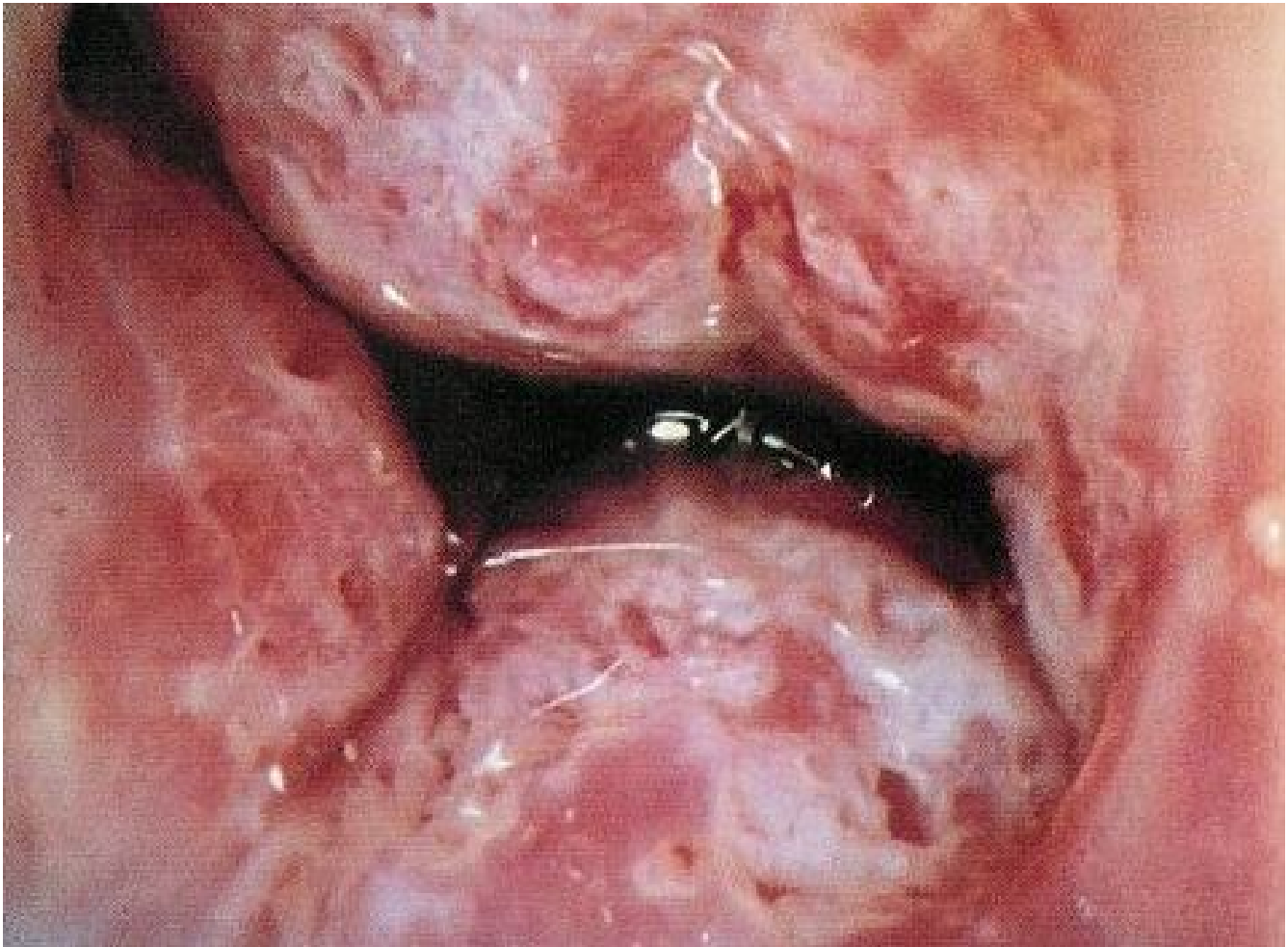


Foto 2 – Quadri colposcopici dell'ACIS – 2: Area piana di colore variegato rosso e bianco.



Foto 3 – Quadri colposcopici dell'ACIS – 3: Area rilevata aceto bianca nel contesto di un epitelio endocervicale.

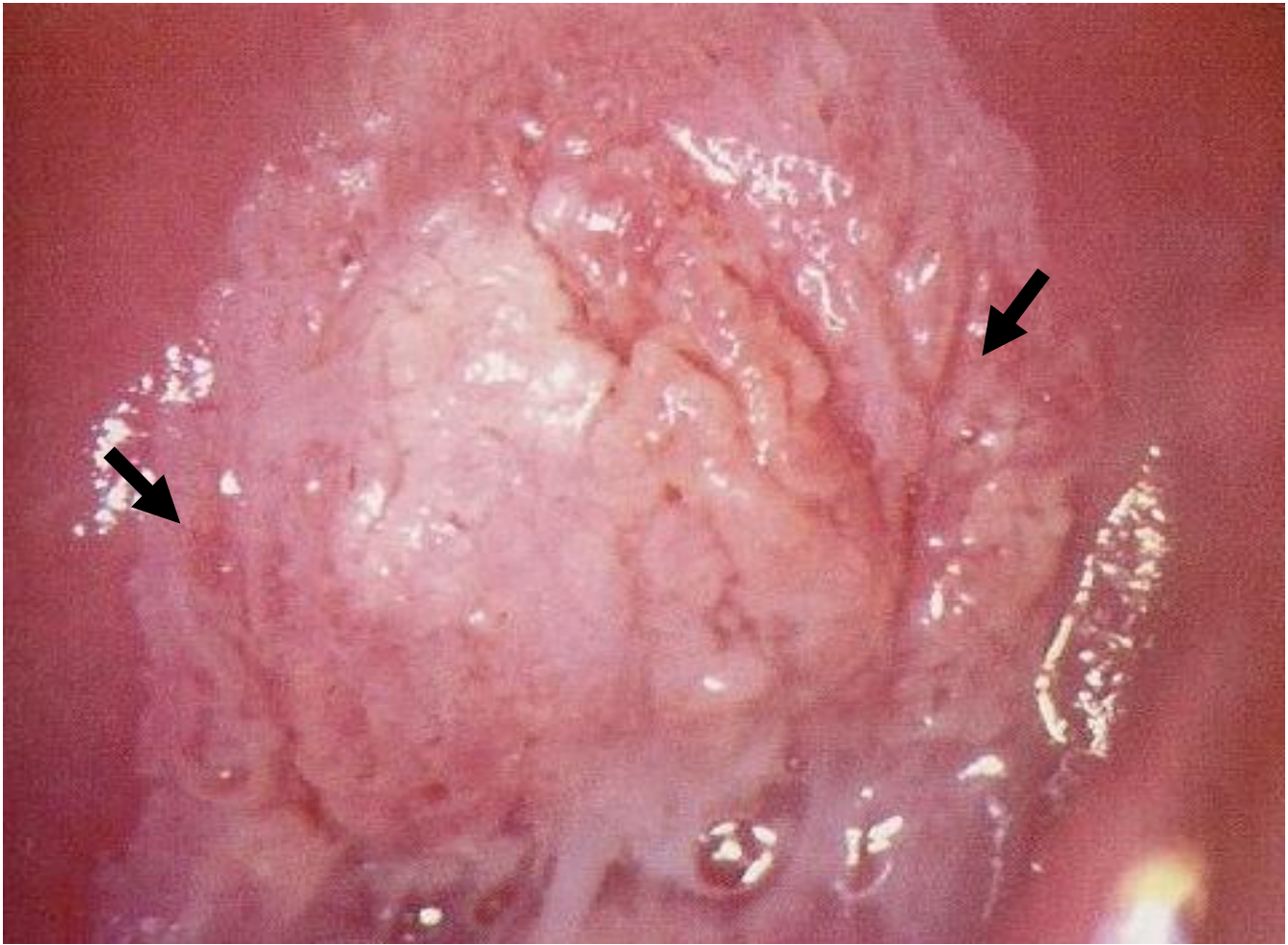


Foto 4 – Quadri colposcopici dell'ACIS – 4: ACIS e presenza contemporanea di lesioni squamose.

Tabella 1 – Atypical Glandular Cell (AGC) - Bethesda 2001

<ul style="list-style-type: none">• Atypical<ul style="list-style-type: none">endocervical cells (<i>NOS or specify in comments</i>)endometrial cells (<i>NOS or specify in comments</i>)glandular cells (<i>NOS or specify in comments</i>)• Atypical<ul style="list-style-type: none">endocervical cells (<i>favor neoplastic</i>)glandular cells (<i>favor neoplastic</i>)• Endocervical adenocarcinoma <i>in situ</i>• Adenocarcinoma<ul style="list-style-type: none">endocervicalendometrialextrauterinenot otherwise specified (<i>NOS</i>)

MODIFICAZIONI DELLA CERVICE UTERINA IN POSTMENOPAUSA

In postmenopausa, venendo meno la fisiologica e ciclica stimolazione estroprogestinica del periodo fertile, a livello dell'apparato urogenitale (così come a livello di altri organi e apparati: cute, mucosa orale e nasale⁽⁵¹⁾, occhio⁽⁵²⁾) l'ipoestrogenismo (estradiolo sierico <10-20pg/ml) determina modificazioni di tipo atrofico che interessano sia gli epiteli che i tessuti connettivi.

A livello della cervice uterina, scompare la fisiologica maturazione delle cellule dell'epitelio squamoso, a livello del quale non sono più distinguibili i vari strati fino alla scomparsa degli strati superficiale e intermedio, con la presenza del solo strato basale. La sclerosi del connettivo determina inoltre una deformazione involutiva della portio per cui la giunzione squamocolonnare risale all'interno del canale cervicale e l'orifizio uterino esterno diventa stenotico aumentando la percentuale di colposcopie insoddisfacenti per mancata visualizzazione della giunzione squamocolonnare⁽⁵³⁾. La portio diventa piccola e dura ed il suo profilo si appiattisce allineandosi con i fornici vaginali rendendo più difficoltosa la sua individuazione all'esame speculare particolarmente nei casi in cui si associano vari gradi di stenosi vaginale o dell'introito. La fragilità dei tessuti sia vaginali che cervicali inoltre fa sì che i traumatismi anche lievi in corso di esame causino sanguinamenti o petecchie che ostacolano sia la valutazione colposcopica che citologica.

La suscettibilità anche ai piccoli traumatismi indotta dall'atrofia epiteliale e dalla sclerosi connettivale, è causa di frequenti reazioni infiammatorie e riparative che si riflettono in un considerevole aumento di reperti citologici di non univoca interpretazione con conseguente aumento di referti di ASCUS e LG-SIL falsamente positivi.

La difficoltà in postmenopausa nella valutazione citologica e colposcopica consiste quindi in un aumento di pap-test anormali per lesioni dubbie o di basso grado associato ad una accuratezza bassa dell'esame colposcopico che dà un alto numero di risultati insoddisfacenti

in una popolazione di donne in cui solo una piccola parte è realmente portatrice di una lesione che il più delle volte non è evidenziabile.

Come già detto nei capitoli precedenti, inoltre, la valutazione del canale cervicale (endocervicoscopia) è difficoltosa per la stenosi del canale e l'atrofia dell'epitelio e dello stroma.

Per tale motivo nelle linee guida dell'*American Society for Colposcopy and Cervical Pathology* (ASCCP) la postmenopausa è definita “condizione particolare” nel corso della quale le anomalie citologiche, nella maggior parte dei casi, non sono predittive di lesioni preneoplastiche⁽⁵⁴⁻⁵⁵⁾.

Però la stessa ASCCP afferma che in postmenopausa l'ASCUS e la LG-SIL con una positività per HPV DNA ad alto rischio, sia associa il più delle volte alla repertazione colposcopica e istologica di un epitelio squamoso atipico (CIN I e II), con un rischio più elevato di lesioni di alto grado negli anni successivi⁽⁵¹⁻⁵³⁾. Si raccomanda pertanto un adeguato follow-up, in queste pazienti, mediante ripetizione del Pap-test dopo 6 e 12 mesi e dell'HPV DNA test dopo 12 mesi con ripetizione dell'esame colposcopico⁽⁵⁶⁾.

Per ridurre tali lunghi periodi di follow-up, ed evitare overtreatment, si è ipotizzato l'uso della terapia estrogenica locale al fine di correggere transitoriamente le alterazioni atrofiche dell'epitelio squamoso ed il loro ruolo causale nella citologia anomala per differenziare quindi i casi di citologia anomala da atrofia da quelli con lesione squamosa. Ciò modificherebbe radicalmente il management della citologia anomala o dubbia in postmenopausa.

TECNICHE DIAGNOSTICHE

La *Colposcopia* è un importante ausilio per la localizzazione e la delimitazione di lesioni preneoplastiche e/o neoplastiche della cervice uterina nelle donne con Pap-test anormale. L'esame colposcopico, utilizzando una specifica strumentazione (microscopio binoculare ad ingrandimento variabile, fonte luminosa, acido acetico) evidenzia alterazioni della superficie, dello spessore e della composizione dell'epitelio e della vascolarizzazione del connettivo, che si traducono in immagini acetoreattive, iodonegative, a bordi netti o sfumati, isolate o associate a puntato, mosaico, sbocchi ghiandolari ispessiti, vasi atipici. L'accuratezza diagnostica della combinazione citologia-colposcopia è risultata, fin dagli anni '60, assai vicina al 100%.

La classificazione colposcopica internazionale, approvata a Roma nel 1990 al 7° Congresso Mondiale di Patologia Cervicale e Colposcopia della *International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy* (IFCPC), conia la definizione di "trasformazione anormale". Sulla base dei caratteri delle diverse immagini, suddivide le stesse in Grado 1 e Grado 2, evocanti substrati istologici a diversa gravità. La suddivisione della Trasformazione Anormale in 2 gradi (TA 1-Trasformazione Anormale grado 1 e TA 2- Trasformazione Anormale di grado 2), consente di stabilire iter e provvedimenti per la corretta gestione delle pazienti. La classificazione attualmente in uso è quella redatta dall'IFCPC presentata al Congresso Mondiale tenutosi a Barcellona nel 2002 che ha sostituito, apportando piccole modifiche, la classificazione del 1990 (Tabella 2).

L'esame colposcopico presenta, tuttavia, delle limitazioni diagnostiche. La principale è costituita dalla impossibilità di valutare il canale cervicale. Risulterà pertanto "non soddisfacente" quando la lesione esocervicale risale nel canale cervicale, o quando la giunzione squamo-colonnare (GSC) non è visibile, ed inadeguato se la lesione è in sede esclusivamente endocervicale. Pertanto, in tutte le pazienti con Pap-test anormale in cui non è

visibile la GSC, si rende necessaria l'integrazione diagnostica con accurato studio del canale cervicale.

L'endocervicoscopia è una metodica relativamente recente per lo studio del lume del canale cervicale mediante isteroscopia, in particolare per la ricerca di lesioni di interesse oncologico, come completamento della valutazione citologica e colposcopica. Si esegue con isteroscopia tipo Hamou 1, con visione inclinata a 30°. Previa detersione con soluzione fisiologica della portio e dell'endocervice, su entrambe è applicato acido acetico al 5%. L'introduzione dell'acido acetico nell'endocervice si attua con una siringa da insulina senza ago, così da non determinare lesioni sanguinanti dell'endocervice che ostacolerebbero una corretta visualizzazione della mucosa. L'acido acetico va applicato per un periodo di tempo superiore a quello necessario per eseguire una colposcopia poichè il tempo che intercorre tra l'applicazione e l'osservazione è maggiore. È possibile comunque riapplicarlo in un secondo momento se necessario. Il mezzo di distensione utilizzato può essere sia gassoso che liquido. La CO₂ consente una visione quasi immediata, efficace e non produce modificazioni della colorazione permettendo una buona visualizzazione dei vasi. Ha però l'inconveniente di produrre bolle che ostacolano la visione quando è presente molto muco cervicale. La soluzione fisiologica va iniettata a bassa pressione per alterare il meno possibile la colorazione e la vascolarizzazione. Con essa si ottiene una buona distensione del canale e si rimuove il muco in eccesso ed, eventualmente, sangue che ostacolerebbero la visione. L'esame inizia con la visualizzazione dell'esocervice e la sua valutazione secondo le regole della colposcopia classica. L'esame prosegue poi all'interno del canale. Per visualizzare bene la superficie bisogna posizionare l'ottica a pochi millimetri dalla zona da esaminare, eseguendo piccoli movimenti di avvicinamento ed allontanamento per ottenere un maggiore o minore ingrandimento. Scopo dell'esame è individuare la giunzione squamocolumnare e le aree di trasformazione normale eventualmente dislocate all'interno del canale cervicale e rilevare ogni area di trasformazione anormale di grado I e II e la loro posizione, ed eventuali

vascolarizzazioni atipiche. Si effettua quindi una panoramica globale del canale cervicale e si procede quindi all'isteroscopia. È possibile effettuare biopsie guidate del canale con pinze molto sottili. L'esame va eseguito preferibilmente in fase preovulatoria per la minore quantità di muco cervicale. In fase postovulatoria il muco è più abbondante ma il canale cervicale è più facilmente distensibile. Nei quadri normali durante il periodo fertile si visualizza il disegno dell'Arbor Vitae. Sono chiaramente visibili le colonne mucose anteriori e posteriori e le cripte ghiandolari. In età perimenopausale si osserva invece una atrofia precoce dell'Arbor Vitae fino alla scomparsa quasi completa delle pliche mucose con assottigliamento e fibrosi delle cripte ghiandolari. Si osserva inoltre scarso muco e la superficie della mucosa è maggiormente riflettente per l'assottigliamento della mucosa e la maggiore trasparenza del tessuto fibroso sottostante. In questi casi si associa spesso anche una stenosi serrata dell'orifizio uterino interno. È proprio durante il periodo postmenopausale che l'esame riveste una importanza maggiore per la risalita fisiologica della giunzione squamocolumnare che è spesso causa degli esiti insoddisfacenti della colposcopia in questa fascia d'età. Allo scopo di rendere più agevole l'esame e migliorare la visione della superficie della mucosa è possibile la somministrazione di una breve terapia estrogenica per via sistemica per 10 giorni (etinilestradiolo) o locale per 15 giorni (estriolo, estradiolo). Ciò determina la ricomparsa del muco cervicale ed il miglioramento del trofismo della mucosa, la quale riacquista in parte le caratteristiche fisiologiche del periodo fertile (ricomparsa delle pliche) ed appare meno riflettente. Inoltre la terapia estrogenica migliora la distensibilità del canale, riduce la stenosi dell'orifizio uterino interno ed il sanguinamento. L'endocervicoscopia è una metodica utilizzabile ogni volta che è necessario osservare il canale cervicale in caso di colposcopia insoddisfacente. Va utilizzata inoltre in tutti i casi di colposcopia soddisfacente negativa con citologia positiva o comunque nei casi di dubbia corrispondenza tra diagnosi citologica e quadro colposcopico. Nei casi da trattare con conizzazione o leep è importante la valutazione del canale cervicale per decidere a che altezza debba giungere il campione da asportare.

Il curettage endocervicale consiste in un prelievo non mirato di mucosa endocervicale. Era una metodica utilizzata molto in passato e l'avvento delle spatole endocervicali per esame citologico ne ha favorito la quasi completa scomparsa. È ancora molto utilizzato negli Stati Uniti ma molto meno in Europa. Lo svantaggio di un prelievo non mirato è, in primo luogo, il rischio di non asportare la lesione che si sta cercando. La sensibilità del prelievo endocervicale non mirato è solo del 56%, con un tasso di falsi negativi del 44%⁽⁴⁶⁾. Quando l'esame istologico sul campione analizzato risulta positivo, data l'estrema frammentazione del tessuto, nella maggior parte dei casi non è possibile effettuare con accuratezza una valutazione di presenza o assenza di invasione stromale ne, tantomeno, di quantificarla. Inoltre non permette di conoscere la topografia della lesione ne le sue dimensioni e la sua estensione cranio-caudale; quindi non dà alcuna informazione sulla profondità di un eventuale cono da effettuare successivamente in caso di esame istologico positivo.

La microcolpoisteroscopia è una metodica che permette un ottimo studio dell'epitelio endocervicale. Si esegue utilizzando il microcolpoisteroscopio a contatto con un potere di ingrandimento di 150x. L'ingrandimento è tale da permettere, oltre uno studio macroscopico, anche una valutazione microscopica. Quest'ultima è permessa dall'utilizzo di un colorante biologico, l'inchiostro blu di Waterman. La fase del ciclo in cui va effettuata, le terapie di preparazione dell'endocervice in postmenopausa e le indicazioni all'esame sono le stesse della endocervicoscopia. Lo studio inizia con una visione panoramica dell'eso e dell'endocervice ad ingrandimento 20x (valutazione macroscopica) per individuare aree da studiare ad ingrandimento maggiore. Successivamente si completa l'esame con l'applicazione del colorante biologico ad ingrandimento 60x per lo studio approfondito di aree sospette (valutazione microscopica istologica) e successivamente a 150x (valutazione microscopica citologica). La metodica presuppone una preparazione cito-istologica dell'operatore. Inoltre i tempi di esecuzione dell'esame sono molto lunghi e le informazioni da essa ottenute sono comunque inferiori a quelle ottenute da un esame istologico su campione biotico della

lesione. Può avere una utilità maggiore nello studio delle lesioni ghiandolari del canale cervicale presenti sull'epitelio di superficie (così come per la endocervicoscopia, non è possibile la valutazione dell'epitelio delle cripte ghiandolari), al fine di stabilire se eseguire una biopsia mirata o direttamente una conizzazione.

Tabella 2 – Confronto Classificazione Colposcopica Internazionale IFCPC 1990 vs 2002

Classificazione Colposcopica Internazionale IFCPC 1990	Classificazione Colposcopica Internazionale IFCPC 2002
<p>A) REPERTI COLPOSCOPICI NORMALI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epitelio pavimentoso originario • Epitelio cilindrico • Zona di trasformazione normale <p>B) REPERTI COLPOSCOPICI ANORMALI</p> <p>1. Entro la zona di trasformazione</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epitelio aceto-bianco*: <ul style="list-style-type: none"> - piatto - micropapillare o microconvoluto • Puntato* • Mosaico* • Leucoplachia* • Area iodonegativa • Vasi atipici <p>2. Fuori dalla zona di trasformazione (esocervice, vagina)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epitelio aceto-bianco*: <ul style="list-style-type: none"> - piatto - micropapillare o microconvoluto • Puntato* • Mosaico* • Leucoplachia* • Area iodonegativa • Vasi atipici <p>C) SOSPETTO CARCINOMA INVASIVO</p> <p>D) COLPOSCOPIA INSODDISFACENTE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Giunzione squamo-colonnare non visualizzata • Infiammazione grave o atrofia grave • Cervice non visibile <p>E) MISCELLANEA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Micropapille non acetoreattive • Condiloma esofitico • Infiammazione • Atrofia • Ulcerazione • Altri <p>* Specificare il grado:</p> <p>Grado 1 (modificazioni minori): epitelio aceto-bianco sottile, mosaico regolare, puntato regolare, leucoplachia sottile.</p> <p>Grado 2 (modificazioni maggiori): epitelio aceto-bianco ispessito, mosaico regolare, puntato irregolare, leucoplachia spessa, vasi atipici.</p>	<p>I REPERTI COLPOSCOPICI NORMALI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epitelio pavimentoso originario • Epitelio cilindrico • Zona di Trasformazione Normale <p>II REPERTI COLPOSCOPICI ANORMALI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epitelio aceto-bianco piatto • Epitelio aceto-bianco ispessito* • Mosaico regolare • Mosaico irregolare* • Puntato regolare • Puntato irregolare* • Area parzialmente iodocaptante • Area iodonegativa* • Vasi atipici* <p>III QUADRO COLPOSCOPICO SUGGERITIVO PER CARCINOMA INVASIVO</p> <p>IV COLPOSCOPIA INSODDISFACENTE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Giunzione squamo-colonnare non visualizzata • Infiammazione grave, atrofia grave, trauma • Cervice non visibile <p>V REPERTI MISCELLANEI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Condiloma esofitico • Cheratosi • Erosione • Infiammazione • Atrofia • Deciduiosi • Polipi <p>* Modificazioni maggiori</p>

DIAGNOSTICA DELLE LESIONI GHIANDOLARI PREINVASIVE DELLA CERVICE UTERINA

AGUS E LESIONI GHIANDOLARI DELLA CERVICE UTERINA

Sono stati studiati retrospettivamente 41 casi di pap-test anomalo per la presenza di *cellule ghiandolari atipiche di significato indeterminato (AGUS)*. Tutte le pazienti, di età compresa tra 28 e 72 anni (età media: 48,3 anni), erano state sottoposte a pap-test per controllo annuale di routine, e non presentavano alcuna sintomatologia specifica, ne avevano anamnesi positiva per patologie neoplastiche genitali o extragenitali. Il pap-test era stato eseguito secondo la metodica classica con prelievo esocervicale (con spatola di Ayre) ed endocervicale (cytobrush), ed allestimento di vetrino unico. Le pazienti sono state sottoposte ad esame colposcopico e ripetizione del pap-test. L'AGUS al secondo pap-test si è ripresentata solo in 7 casi (17,1%). La colposcopia è stata insoddisfacente in 28 casi (68,3%), per mancata o incompleta visualizzazione della giunzione squamocolonnare. In 9 casi (21,9%) la colposcopia ha evidenziato la giunzione squamocolonnare con esito negativo. In 4 casi (9,7%) la colposcopia ha evidenziato una lesione squamosa che sottoposta a biopsia mirata è risultata in 2 casi una LG-SIL (4,9%) e negli altri due una HG-SIL (4,9%) (Figura 1). Tali lesioni squamose sono state sottoposte a terapia escissionale e in nessun caso è stata rilevata una lesione ghiandolare associata (Figura 2). Tutte le pazienti sono state sottoposte successivamente ad endocervicoscopia, curettage endocervicale (escluso i due casi sottoposti a conizzazione), isteroscopia ed ecografia transvaginale. L'endocervicoscopia ed il curettage endocervicale hanno dato esito negativo in tutti i casi. In 2 pazienti (4,9%), è stato diagnosticato un carcinoma dell'endometrio senza interessamento del canale cervicale (stadio Ia) (Figura 3).

Pap-test ripetuto

- negativo → 34 (82.9%)
- AGUS → 7 (17.1%)

Colposcopia

- Non soddisfacente → 28 (68.3%)
- Soddisfacente negativa → 9 (21.9%)
- ZTA G1 → 2 (4.9%)
- ZTA G2 → 2 (4.9%)

Figura 1 – Risultati del secondo Pap-test e della colposcopia nelle AGUS.

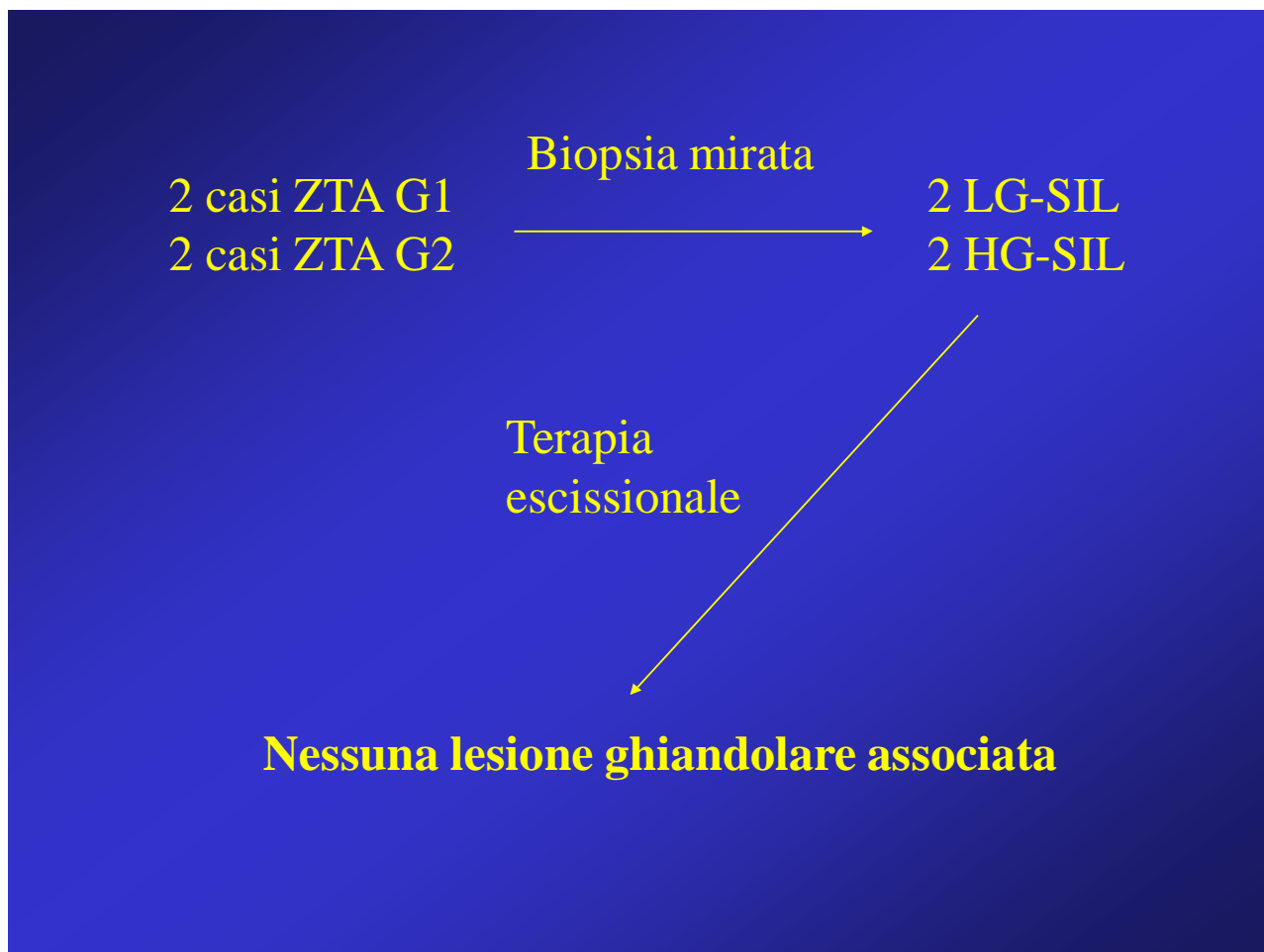


Figura 2 – Risultati della biopsia mirata incisionale e dell’esame istologico definitivo su lesione escissa nei casi di ZTA con AGUS.

- endocervicoscopia → 41 negativi
- curettage endocervicale → 39 negativi

Isteroscopia ed ecografia transvaginale



**2 casi di adenocarcinoma dell'endometrio
senza coinvolgimento del canale cervicale (stadio Ia)
(colposcopia negativa e pap-test ripetuto negativo)**

Figura 3 – Risultati del curettage endocervicale, dell'endocervicoscopia, dell'isteroscopia e dell'ecografia transvaginale nelle AGUS.

COESISTENZA DI LESIONI GHIANDOLARI IN CAMPIONI DI CONIZZAZIONE

ESEGUITI PER HG-SIL

Segue studio retrospettivo di 132 casi di HG-SIL diagnosticati con esame istologico su biopsia mirata sotto guida colposcopica, in pazienti con pap-test (spatola di Ayre e cytobrush) positivo per lesione squamosa di alto grado. Le pazienti erano di età compresa tra i 34 e 48 anni (età media: 41,7 anni). Secondo i nostri protocolli, in accordo con le linee guida della *SICPCV (Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cercico Vaginale)*, le pazienti sono state sottoposte a terapia escissionale (conizzazione). L'esame endocervicoscopico è stato eseguito in 8 pazienti con esame colposcopico insoddisfacente per lesione risalente all'interno del canale endocervicale. In nessuno di questi 8 casi l'endocervicoscopia ha rilevato una lesione associata del canale. Nessuna delle pazienti è stata sottoposta a curettage del canale cervicale dopo la biopsia mirata. Nessuna è stata sottoposta a curettage del canale cervicale residuo dopo la conizzazione. La presenza di una HG-SIL sul cono è stata confermata in tutti i casi. In un caso (0,7%), paziente di 49 anni d'età, è stata rilevata una lesione ghiandolare associata (ACIS).

LESIONI GHIANDOLARI INVASIVE DELLA CERVICE UTERINA

I 4 casi di adenocarcinoma invasivo giunti alla nostra osservazione erano sintomatici, con lesioni macroscopicamente evidenti all'esame speculare, sulle quali è stata effettuata biopsia. Solo 2 pazienti sono state sottoposte a chirurgia primaria. La prima, di 65 anni d'età, allo stadio Ib, sottoposta ad isterectomia radicale e linfadenectomia pelvica (con linfonodi negativi), è attualmente libera da malattia dopo 4 anni di follow up. La seconda, di 47 anni d'età, con una stadio IIa prechirurgico, sottoposta ad isterectomia radicale e linfadenectomia pelvica e lomboaortica, risultò poi uno stadio patologico IIIb con micrometastasi parametriali e linfonodi positivi. In entrambe la diagnosi fu posta in seguito all'insorgenza di emorragia genitale. Gli altri due casi giunsero alla nostra osservazione ad uno stadio avanzato non trattabile con terapia chirurgica primaria. La prima, di 57 anni d'età, allo stadio IVa per interessamento del retto e della vescica e la seconda, di 70 anni d'età, allo stadio IVb con lesioni secondarie intracraniche. Nessuna di queste quattro pazienti, all'anamnesi, era stata regolarmente sottoposta a visite ginecologiche e test di screening per il cervicocarcinoma.

VALUTAZIONE SISTEMATICA DEL CANALE CERVICALE NELLE PAZIENTI CON LESIONE SQUAMOSA E AGC

Visto il fallimento nella diagnosi precoce delle lesioni ghiandolari della cervice uterina, e visti i limiti delle singole metodiche nella diagnosi delle lesioni preinvasive, è stato prodotto un nuovo protocollo per la gestione delle lesioni squamose di basso ed alto grado, al fine di un più approfondito studio delle pazienti con diagnosi di SIL, per la scelta del trattamento più adeguato e la possibilità di individuare lesioni associate del canale cervicale non altrimenti evidenziabili. Tale protocollo prevede l'associazione di tutte le metodiche a nostra disposizione per lo studio del canale cervicale, al fine di accertare se tale associazione si traduce in un miglioramento della sensibilità diagnostica (Figura 4). Tutte le pazienti con pap-test anomalo per SIL vengono sottoposte a ripetizione del pap-test e colposcopia con biopsia mirata. Se è posta diagnosi istologica su biopsia mirata di LG-SIL o HG-SIL la paziente è programmata per una terapia escissionale della lesione evidenziata. Tale terapia escissionale (leep o conizzazione per le LG-SIL e conizzazione per le HG-SIL) viene effettuata solo dopo aver sottoposto il caso ad una valutazione del canale cervicale sistematica. Tale valutazione viene effettuata mediante l'associazione di cytobrush, curettage endocervicale ed endocervicoscopia. Ciò potrebbe permettere di evidenziare un maggior numero di lesioni occulte che non verrebbero individuate con la sola colposcopia. Inoltre permetterebbe di effettuare una valutazione più accurata della lesione evidenziata in modo da scegliere la terapia escissionale più adeguata (leep o conizzazione) e dare informazioni relative alla quantità di canale cervicale da asportare e quindi all'altezza del cono da effettuare. Tale valutazione combinata del canale cervicale è effettuata anche nei casi di pap-test anomalo per AGUS, anche in caso di colposcopia negativa.

Sono state diagnosticate e trattate con terapia escissionale secondo il protocollo sopra esposto 106 LG-SIL e 71 HG-SIL confermate alla biopsia mirata sotto guida colposcopica dopo pap test anomalo. La colposcopia è stata soddisfacente (GSC visibile e lesione completamente

esocervicale) in tutti i 106 casi di LG-SIL. Inoltre, il cytobrush eseguito al momento dell'esame colposcopico, l'endocervicoscopia ed il curettage del canale cervicale effettuato dopo l'escissione sono risultati tutti negativi. L'esame del campione escisso, ha confermato in i 96 casi la diagnosi di LG-SIL ottenuta sulla biopsia mirata, in 5 casi ha evidenziato una HG-SIL (4 CIN II e 1 CIN III) e in 5 ha evidenziato una metaplasia squamosa.. Nessuna lesione ghiandolare associata è stata evidenziata (Figura 5). Per quanto riguarda le 71 HG-SIL sottoposte a terapia escissionale (conizzazione a lama fredda), in 57 casi la colposcopia è stata soddisfacente (GSC visibile e lesione completamente esocervicale) e nei restanti 14 è stata insoddisfacente (GSC non visibile con lesione parzialmente endocervicale). Negli 57 casi di colposcopia soddisfacente, il cytobrush, l'endocervicoscopia ed il curettage del canale cervicale residuo dopo conizzazione, hanno dato esito negativo e l'esame del campione escisso ha confermato in 49 casi la diagnosi di HG-SIL ottenuta con la biopsia mirata, in 4 casi un carcinoma squamoso microinvasivo, in 1 caso un carcinoma squamoso invasivo e negli altri 3 casi ha evidenziato una LG-SIL. Nessuna lesione ghiandolare associata è stata evidenziata (Figura 6). Nei 14 casi di HG-SIL con colposcopia non soddisfacente, il cytobrush ha avuto come esito HG-SIL in 12 casi, ASCUS in 1 caso e LG-SIL in 1 caso (Figura 7). L'endocervicoscopia ha permesso in tutti i casi di visualizzare con chiarezza il limiti superiori della lesione. Nessuna lesione secondaria associata del canale cervicale è stata evidenziata con l'endocervicoscopia. Il cono biotico è stato successivamente eseguito in accordo alle informazioni topografiche ottenute durante l'esame endocervicoscopico. Tutte le conizzazioni sono risultate complete (lesione completamente inclusa nel campione biotico con margini di resezione liberi). La diagnosi di HG-SIL è stata confermata in 9 casi. Nei restanti 5 casi è stato evidenziato 1 adenocarcinoma in situ (ACIS) associato ad una LG-SIL interessante gli sfondati ghiandolari, 3 casi di carcinoma squamoso microinvasivo ed 1 carcinoma squamoso invasivo. Il curettage del canale cervicale residuo è risultato negativo in tutti i casi (Figura 8).

Sono stati valutati secondo lo stesso protocollo diagnostico 16 casi di Pap-test anomalo per AGC. Tutti i casi hanno avuto una colposcopia soddisfacente negativa con cytobrush, endocervicoscopia e curettage endocervicale negativi. L'ecografia transvaginale e l'isteroscopia con biopsia mirata hanno permesso di diagnosticare 1 adenocarcinoma dell'endometrio allo stadio Ia.

È stata evidenziata una lesione ghiandolare preinvasiva (ACIS) diagnosticata su cono biotico effettuato per HG-SIL. La suddetta era associata ad una LG-SIL interessante anche gli sfondati ghiandolari e non era stata chiaramente evidenziata all'esame endocervicoscopico che si era soffermato alla descrizione della lesione squamosa ed alla sua topografia. La terapia escissionale ha permesso di diagnosticare la lesione ghiandolare preinvasiva. L'endocervicoscopia ha guidato all'esecuzione di un cono adeguato che ha permesso l'inclusione della lesione ghiandolare pur non avendola individuata. Del resto tutte le conizzazioni sono state complete (margini di resezione liberi). Ciò preliminarmente può portarci a concludere che solo l'associazione di tutte le tecniche d'indagine a nostra disposizione nella valutazione della portio e del canale cervicale può permetterci di individuare le lesioni ghiandolari in fase preinvasiva. Inoltre convalida l'utilità della terapia escissionale. Ciò permette di individuare lesioni di alto grado che sarebbero state altrimenti perse. In altri casi invece permette di escludere la presenza di lesioni di alto grado (falsi positivi) individuate alla biopsia. Ancora una volta l'AGC al Pap-test non ha portato alla diagnosi di alcuna lesione ghiandolare cervicale ma di un caso di adenocarcinoma endometriale.



Figura 4 – Protocollo diagnostico terapeutico delle lesioni squamose preinvasive della cervice uterina.



Figura 5 – Risultati dopo trattamento delle LG-SIL con valutazione sistematica del canale cervicale.

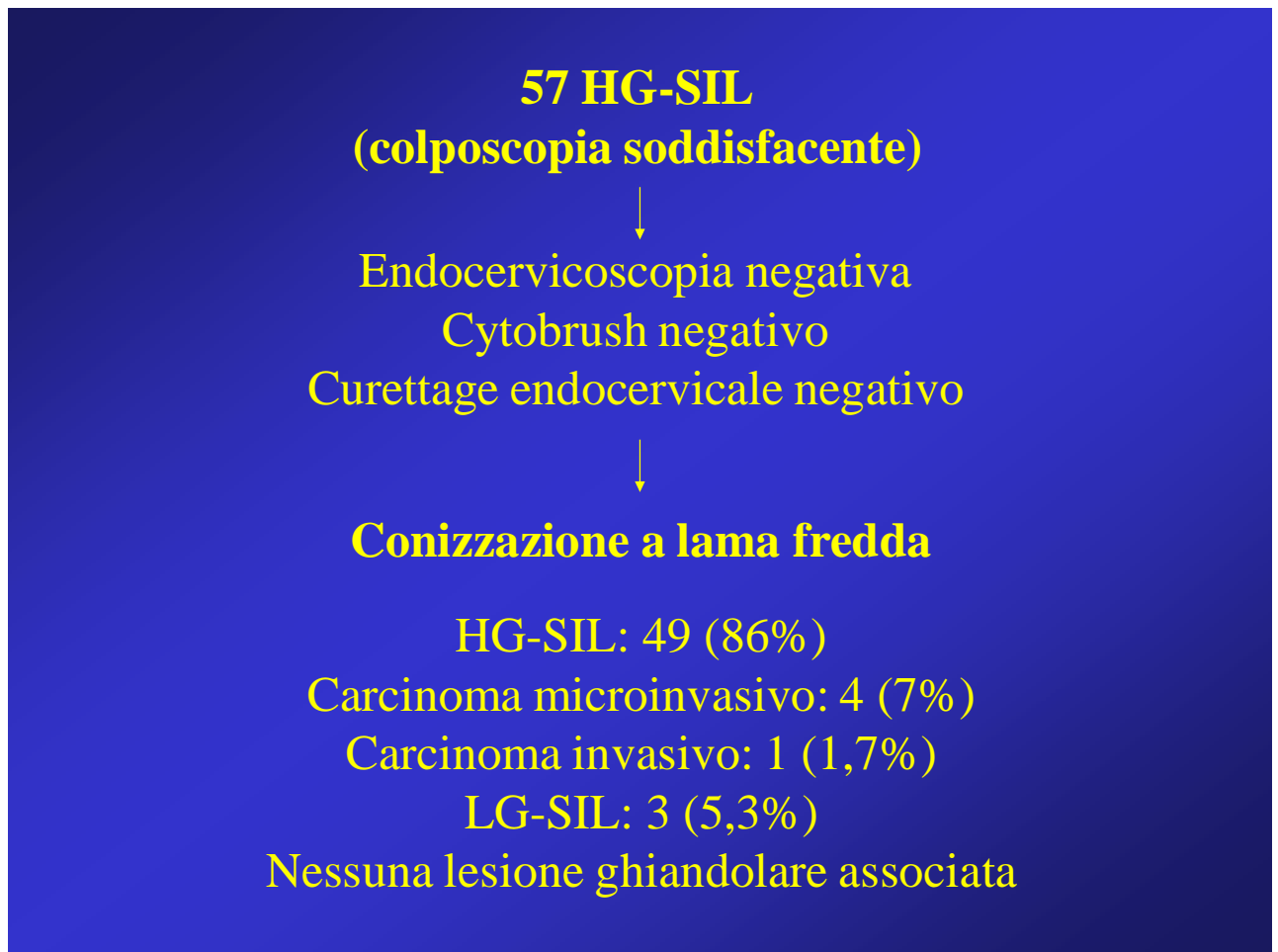


Figura 6 – Risultati dopo trattamento delle HG-SIL con colposcopia soddisfacente con valutazione sistematica del canale cervicale.

14 HG-SIL
(colposcopia non soddisfacente)



Endocervicoscopia:
limiti superiori della lesione
nessuna lesione associata



Cytobrush:
HG-SIL: 12 (85,7%)
LG-SIL: 1 (7,1%)
ASCUS: 1 (7,1%)



Curettage endocervicale negativo

Figura 7 – Risultati del cytobrush dopo trattamento delle HG-SIL con colposcopia non soddisfacente.



Figura 8 – Risultati dopo trattamento delle HG-SIL con colposcopia non soddisfacente con valutazione sistematica del canale cervicale.

DISCUSSIONE

Negli ultimi 50 anni, la mortalità per neoplasia invasiva della cervice uterina si è ridotta del 70%⁽⁴⁸⁾. Ciò si deve principalmente all'esame colpocitologico (pap-test), che ha permesso di aumentare la diagnosi delle lesioni preinvasive (lesioni precancerose). L'anticipazione diagnostica, con comprensibili implicazioni prognostiche, ha drasticamente ridotto l'incidenza delle forme invasive di carcinoma squamoso. Purtroppo, un limite dello screening citologico è rappresentato dal fatto che non ha avuto lo stesso impatto sul miglioramento della diagnosi precoce dell'adenocarcinoma⁽⁴⁹⁻⁵⁰⁾. Infatti, da quanto rilevato in letteratura, in accordo con la nostra esperienza, la maggior parte delle lesioni ghiandolari sono diagnosticate quando sono già diventate invasive, il più delle volte ad uno stadio per il quale non è più possibile attuare una terapia conservativa, e spesso neanche una terapia con intenti curativi ma solo palliativi. Come è stato detto, pur essendo la patogenesi delle due forme tumorali differente, entrambe riconoscono la stessa eziologia, l'infezione da HPV. Il DNA dell'HPV è infatti presente nel 93% delle neoplasie cervicali invasive (sia squamose che ghiandolari)⁽⁴⁷⁾. L'HPV dà con maggiore frequenza lesioni squamose e, quando sono presenti lesioni ghiandolari, nella maggior parte dei casi sono presenti anche lesioni squamose. Inoltre lesioni ghiandolari isolate, non correlate all'infezione da HPV e non associate a lesioni squamose, nella maggior parte dei casi sono reattive a fenomeni infiammatori. Poichè in caso di patologia mista, squamosa e ghiandolare, sia il citologo che il colposcopista sono portati a riconoscere la prima e non la seconda, ne consegue che, quasi sempre, una lesione ghiandolare preinvasiva non viene individuata, tranne nei casi in cui viene rimossa incidentalmente per una terapia escissionale in caso di HG-SIL. Quindi, le lesioni ghiandolari preinvasive sono nella maggior parte dei casi "mascherate" dalle più evidenti lesioni squamose e, quando un esame colpocitologico rileva una presenza isolata di cellule ghiandolari atipiche, quasi sempre, o si tratta di neoplasie invasive (endocervicali o endometriali) o di lesioni reattive (che non vengono comunque individuate). Nella nostra esperienza, nessun caso di AGUS si è rivelato

spia di una lesione ghiandolare della cervice. Nel 9,7% hanno portato invece alla diagnosi di una lesione squamosa senza lesioni ghiandolari associate. È interessante inoltre rilevare come le uniche due neoplasie invasive diagnosticate sono stati carcinomi endometriali in una percentuale del 4,9%. L'unica lesione ghiandolare preinvasiva identificata è stata incidentale su conizzazione per HG-SIL. Si può quindi dedurre che la presenza di cellule ghiandolari atipiche ad un pap-test, tranne nei casi in cui sono diagnostiche per una neoplasia invasiva, sono scarsamente associate a lesioni ghiandolari preinvasive della cervice uterina. La loro identificazione è quindi di scarsa utilità nella ricerca delle lesioni endocervicali preinvasive, le quali sono invece più spesso presenti in associazione a lesioni squamose. Ne consegue, quindi, che l'impegno clinico deve essere indirizzato principalmente alla ricerca di lesioni ghiandolari in pazienti che hanno già avuto una diagnosi di lesione squamosa e non alla ricerca di una lesione ghiandolare isolata in presenza di cellule ghiandolari atipiche non diagnostiche per una neoplasia invasiva. Le linee guida della *Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale (SICPCV)* prevedono, nei casi di AGC, l'esecuzione di un esame colposcopico con eventuale biopsia mirata e "valutazione endocervicale ed endometriale" (Figura 9). Tale dizione è abbastanza vasta da poter includere diverse strategie diagnostiche (endocervicoscopia, curettage endocervicale, isteroscopia, ecografia transvaginale, curettage frazionato della cavità uterina). Inoltre, è giustamente incoraggiata la terapia escissionale non solo in caso di HG-SIL e lesioni endocervicali, ma anche in caso di LG-SIL, indipendentemente dalla valutazione diagnostica del canale cervicale. Per quanto riguarda la gestione del pap-tast anomalo per HG-SIL, le linee guida però non prevedono la valutazione del canale cervicale, se non nei casi di colposcopia non soddisfacente (Figura 11). Secondo il nostro parere, invece, in base a quanto fino ad ora esposto, la valutazione del canale cervicale andrebbe effettuata in tutti i casi di SIL confermati alla biopsia mirata e, principalmente, in tutti quelli da sottoporre a terapia escissionale (leep, conizzazione) per la ricerca di eventuali lesioni associate del canale cervicale e per decidere la profondità del

campione da asportare. È da sottolineare che nessuna delle indagini a disposizione, per la valutazione del canale endocervicale, ha una buona accuratezza diagnostica per le lesioni ghiandolari. Sono già stati precedentemente affrontati i limiti di ogni metodica nella diagnosi delle lesioni ghiandolari preinvasive come la bassa sensibilità e specificità per mancanza di criteri morfologici tipici e mancata visualizzazione delle cripte ghiandolari. Sarebbe quindi preferibile utilizzarle tutte: cytobrush, endocervicoscopia (ed eventuale microcolpoisteroscopia in casi selezionati) e curettage endocervicale, da eseguirsi in quest'ordine temporale, seguiti eventualmente dal trattamento escissionale. Il cytobrush resta l'unica metodica non invasiva per la valutazione del canale cervicale, che andrebbe comunque associato a metodiche più invasive (almeno una tantum) nei casi da sottoporre a follow-up. Tenuto conto che quasi tutte le lesioni di basso grado sono reattive (infiammatorie o postradioterapia), fatta eccezione forse per la displasia ghiandolare cervicale, si intuisce che l'unica lesione preinvasiva la cui individuazione può ridurre l'incidenza dell'adenocarcinoma invasivo, è l'ACIS. L'associazione di tali indagini al fine di identificarlo, potrebbe migliorare la diagnosi precoce dell'adenocarcinoma della cervice uterina.

Figura 9 – Gestione della paziente con diagnosi citologica: AGC-AIS o adenocarcinoma (Linee Guida SICPCV 2002)

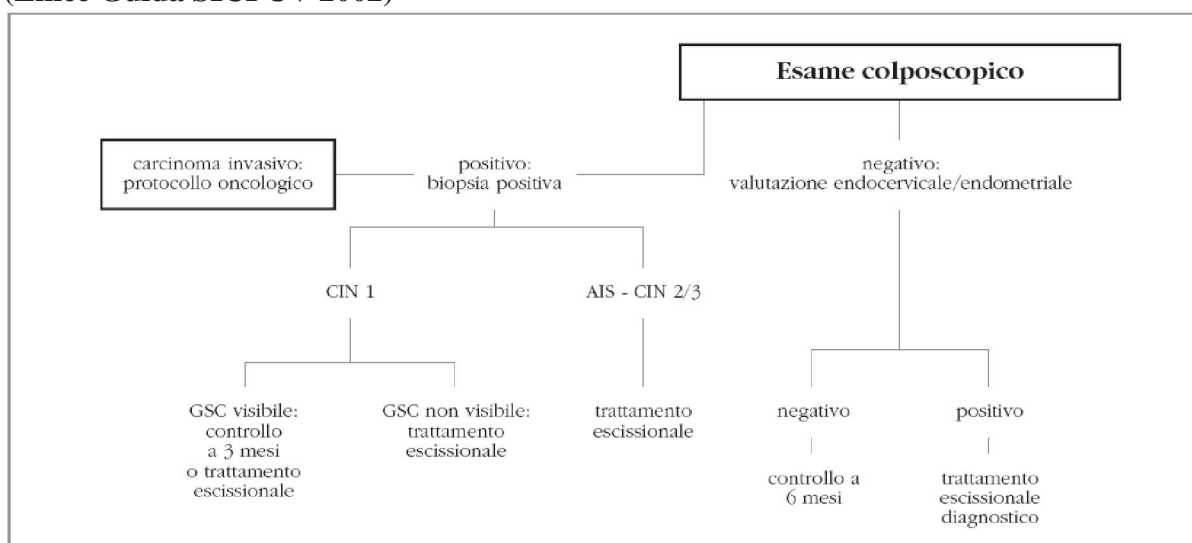


Figura 10 – Gestione della paziente con diagnosi citologica: SIL di basso grado (L-SIL) (Linee Guida SICPCV 2002)

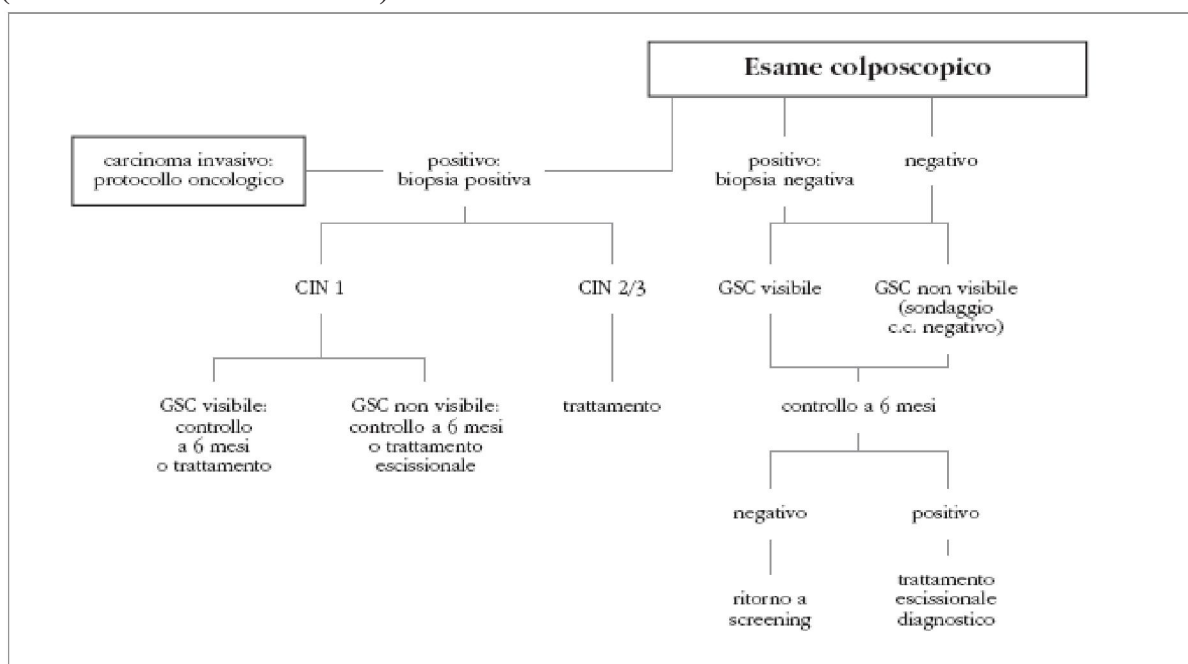
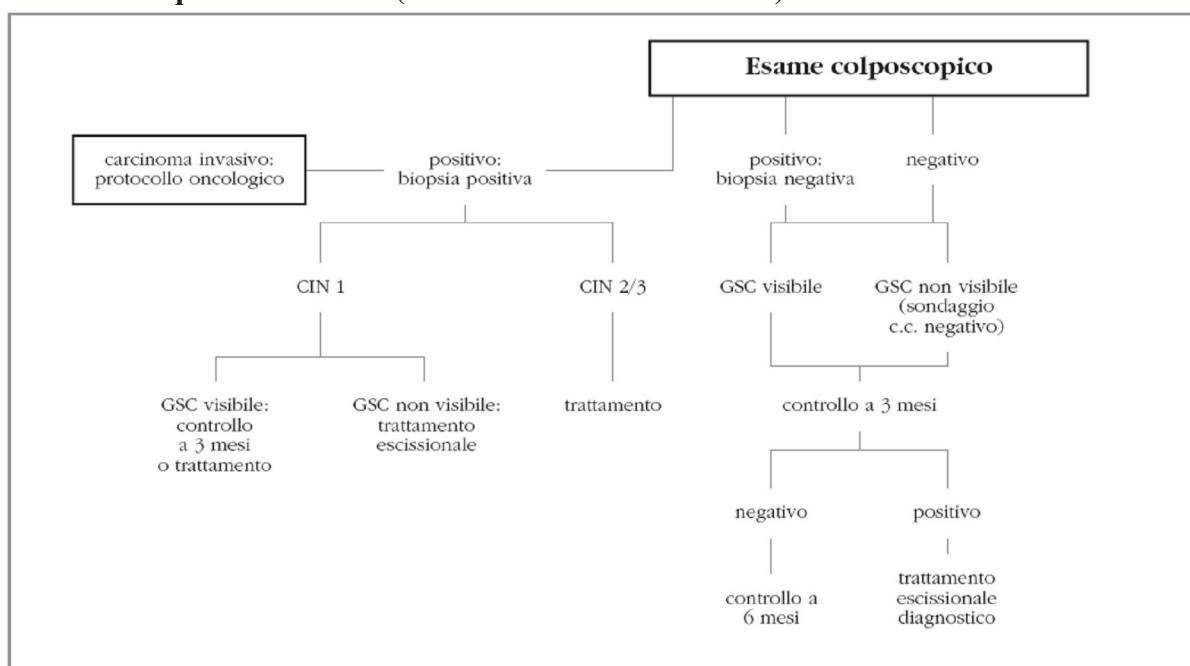


Figura 11 – Gestione della paziente con diagnosi citologica: SIL di alto grado (H-SIL) o carcinoma squamo cellulare (Linee Guida SICPCV 2002)



PAP-TEST ANORMALE IN POSTMENOPAUSA: RIVALUTAZIONE DI ASCUS E LG-SIL DOPO TERAPIA ESTROGENICA LOCALE

MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto presso l'Unità di Colposcopia e Patologia Cervico-Vaginale dell'Università degli Studi di Napoli "Federico II", nel periodo compreso tra Gennaio 2002 e Dicembre 2006. Sono state selezionate, da una popolazione di 5720 donne in postmenopausa sottoposte a Pap-test per lo screening del cervicocarcinoma, 254 donne con Pap-test positivo:

- 195 ASCUS (76.8%)
- 59 LG-SIL (23.2%).

Sono state escluse dallo studio le donne che effettuavano terapia ormonale sostitutiva (HRT).

L'età delle pazienti selezionate era di 54.9 ± 5.0 anni ed il tempo trascorso dalla menopausa di 73.6 ± 53.2 mesi.

La citologia di queste pazienti è stata effettuata con Pap-test tradizionale ed è stata interpretata secondo i criteri del Sistema di Bethesda 1991⁽⁷⁾ (Tabella 3).

Tutte le donne sono state sottoposte ad esame colposcopico eseguito da esperti colposcopisti ed a HPV DNA test utilizzando test di valutazione *Hybrid Capture II* (Digene Corporation, Gaithersburg, USA). Questo test include 13 sottotipi oncogeni di HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68), fornendo risultati di positività o di negatività per ciascuno dei sottotipi di HPV ad alto rischio. Non sono stati considerati i risultati della citologia effettuata con Thin-prep sul prelievo per l'HPV DNA test.

L'esame colposcopico è stato eseguito dopo applicazione sulla cervice uterina di una soluzione di acido acetico al 5% ed è stato considerato: soddisfacente in caso di GSC visibile e positivo se venivano riscontrate lesioni aceto-reattive di tipo 1 (epitelio bianco sottile, mosaico e/o puntato regolare) o di tipo 2 (epitelio bianco spesso, mosaico e/o puntato

irregolare). La colposcopia veniva definita non soddisfacente se la GSC non era visibile durante l'esame.

Tutte le pazienti che presentavano una zona di trasformazione atipica tipo 1 o 2 sono state sottoposte a biopsia mirata sotto guida colposcopica e, in caso di colposcopia insoddisfacente, è stato eseguito un curettage del canale cervicale.

Tutte le pazienti con esame istologico positivo (in seguito a biopsia e/o a curettage) sono state sottoposte a trattamento chirurgico personalizzato.

Tutte le pazienti con colposcopia negativa e colposcopia negativa non soddisfacente con curettage endocervicale negativo sono state sottoposte a terapia estrogenica locale con Promestriene (Colpotrophine, Theramex, Italia), 1 capsula vaginale al giorno per 20 giorni al mese per 3 mesi. Dopo una settimana, almeno, dal termine del trattamento tali pazienti hanno ripetuto Pap-test e colposcopia (Figura 12).

Dopo 3 mesi di terapia estrogenica locale, tutte le pazienti con iniziale colposcopia negativa, sono state sottoposte a controllo citologico e colposcopico, distinguendo quelle con GSC visibile alla prima colposcopia (Gruppo A), da quelle con GSC non visibile alla prima colposcopia (Gruppo B).

Nel Gruppo A, le pazienti che, al controllo colposcopico dopo terapia, presentavano colposcopia ancora negativa e citologia divenuta negativa, sono state inviate a follow-up a 6 mesi. Le pazienti che presentavano, invece, colposcopia positiva con citologia positiva o negativa, sono state sottoposte a biopsia cervicale mirata. Infine, le pazienti che presentavano ancora colposcopia negativa e citologia positiva, sono state sottoposte a curettage endocervicale (Figura 13).

Nel gruppo B, le pazienti che, al controllo colposcopico dopo terapia, presentavano colposcopia ancora negativa, con GSC visibile o non visibile e citologia divenuta negativa, sono state inviate a follow-up a 6 mesi. Le pazienti con colposcopia positiva e GSC visibile, indipendentemente dal risultato dell'esame citologico, sono state sottoposte a biopsia

cervicale mirata. Le pazienti con colposcopia positiva e GSC non visibile, indipendentemente dal risultato dell'esame citologico, sono state sottoposte a biopsia mirata esocervicale e curettage endocervicale. Infine, le pazienti con colposcopia negativa e citologia ancora positiva, indipendentemente dall'adeguatezza della colposcopia sono state sottoposte a curettage endocervicale (Figura 14).

Tabella 3 – Bethesda System 2001

ADEGUATEZZA DEL PREPARATO

- Soddisfacente per la valutazione (*segnalare la presenza/assenza di cellule cilindriche endocervicali / di componenti della zona di trasformazione*)
- Insoddisfacente per la valutazione (*specificare la ragione*)
- Rifiutato e non sottoposto a colorazione (*specificare la ragione*)
- Insoddisfacente per la valutazione di anormalità delle cellule epiteliali a causa di... (*specificare la ragione*)

CLASSIFICAZIONE GENERALE

- Negativo per lesioni intraepiteliali o maligne
- Anormalità delle cellule epiteliali
- Altro

DIAGNOSI DESCRITTIVA

NEGATIVO PER LESIONI INTRAEPITELIALI O MALIGNI

Organismi

- Trichomonas vaginalis
- Microrganismi fungini morfologicamente suggestivi di specie di *Candida*
- Presenza di flora suggestiva di “*vaginosi batterica*”
- Batteri compatibili con *Actinomiceti*
- Modificazioni cellulari compatibili con *Herpes simplex virus*

Modificazioni non neoplastiche

- Modificazioni cellulari reattive associate a:
 - Infiammazione (compresa la riparazione tipica)
 - Radiazioni
 - Dispositivi intrauterini (IUD)
 - Presenza di cellule ghiandolari dopo isterectomia totale
 - Atrofia

ANORMALITÀ DELLE CELLULE EPITELIALI

Cellule squamose

- Cellule squamose atipiche (ASC) di incerto significato (ASC-US) non si può escludere l’H-SIL (ASC-H)

- Lesioni intraepiteliali squamose di basso grado (L-SIL) includenti:
HPV/displasia lieve/CIN 1

- Lesioni intraepiteliali squamose di alto grado (H-SIL) includenti:
displasia moderata e grave /CIN 2 e CIN 3/CIS
- Carcinoma squamocellulare

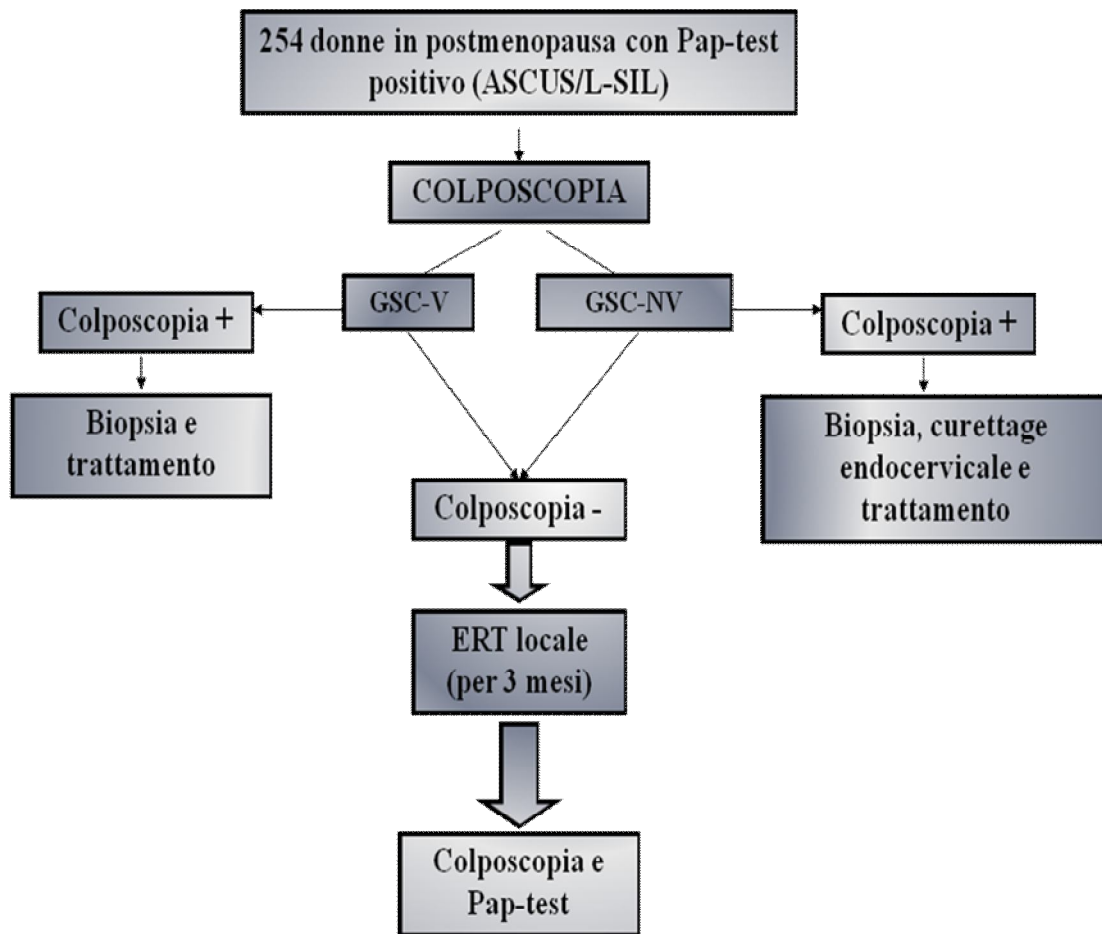
Cellule ghiandolari

- Cellule ghiandolari atipiche (AGC) (specificare se endocervicali, endometriali o non specificabili)
- Cellule ghiandolari atipiche suggestive di neoplasia (specificare se endocervicali, endometriali o non specificabili)
- Adenocarcinoma endocervicale in situ (AIS)
- Adenocarcinoma

Altro

- Cellule endometriali in donne ≥ 40 anni di età

Figura 12: Protocollo diagnostico e terapeutico in donne in postmenopausa con ASCUS/L-SIL

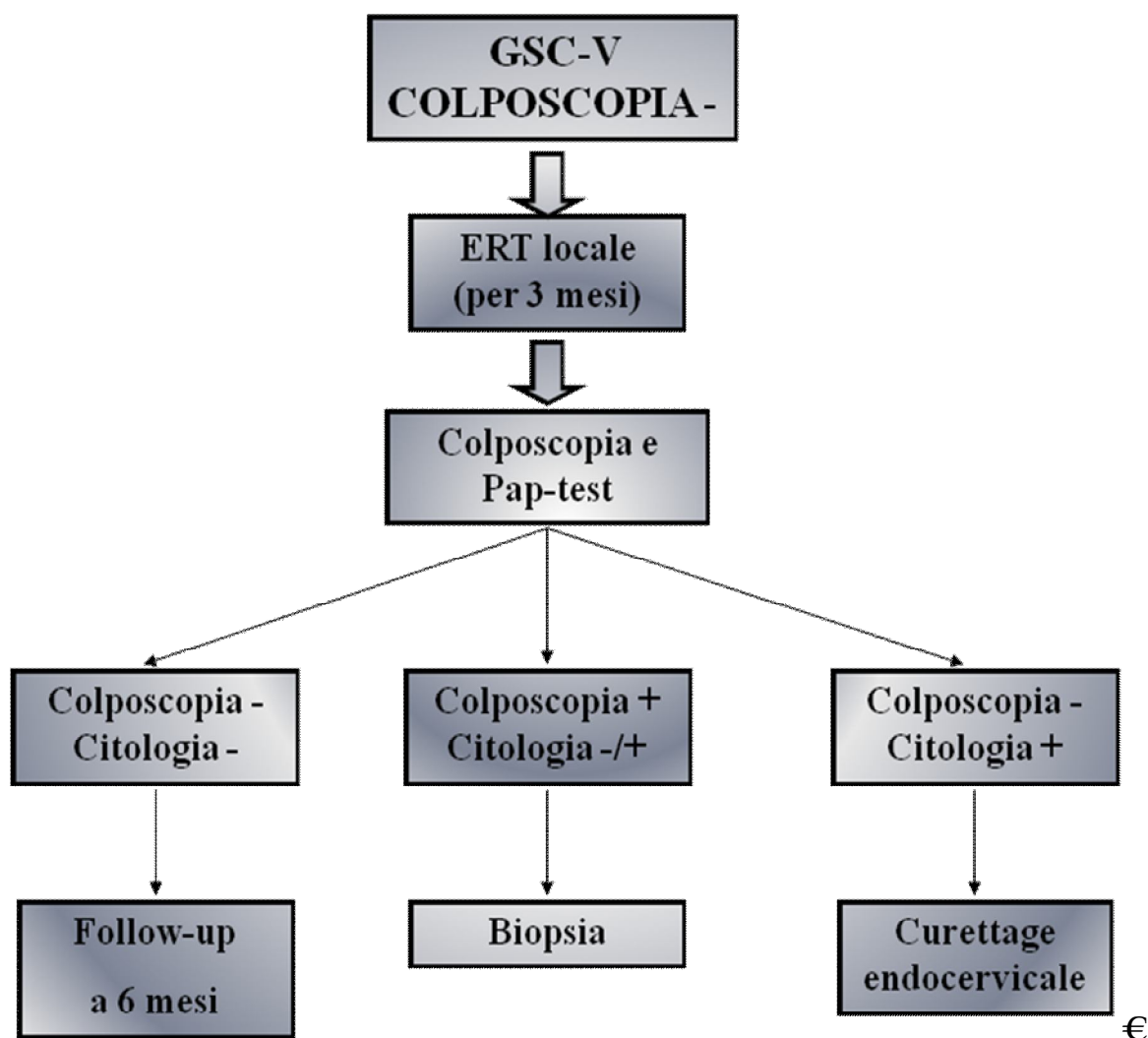


GSC-V: Giunzione Squamo-Colonnare Visibile

GSC-NV: Giunzione Squamo-Colonnare Non Visibile

ERT: *Estrogen Replacement Therapy*

Figura 13: Protocollo diagnostico e terapeutico in donne in postmenopausa con ASCUS/L-SIL, colposcopia negativa e GSC-V (Gruppo A).

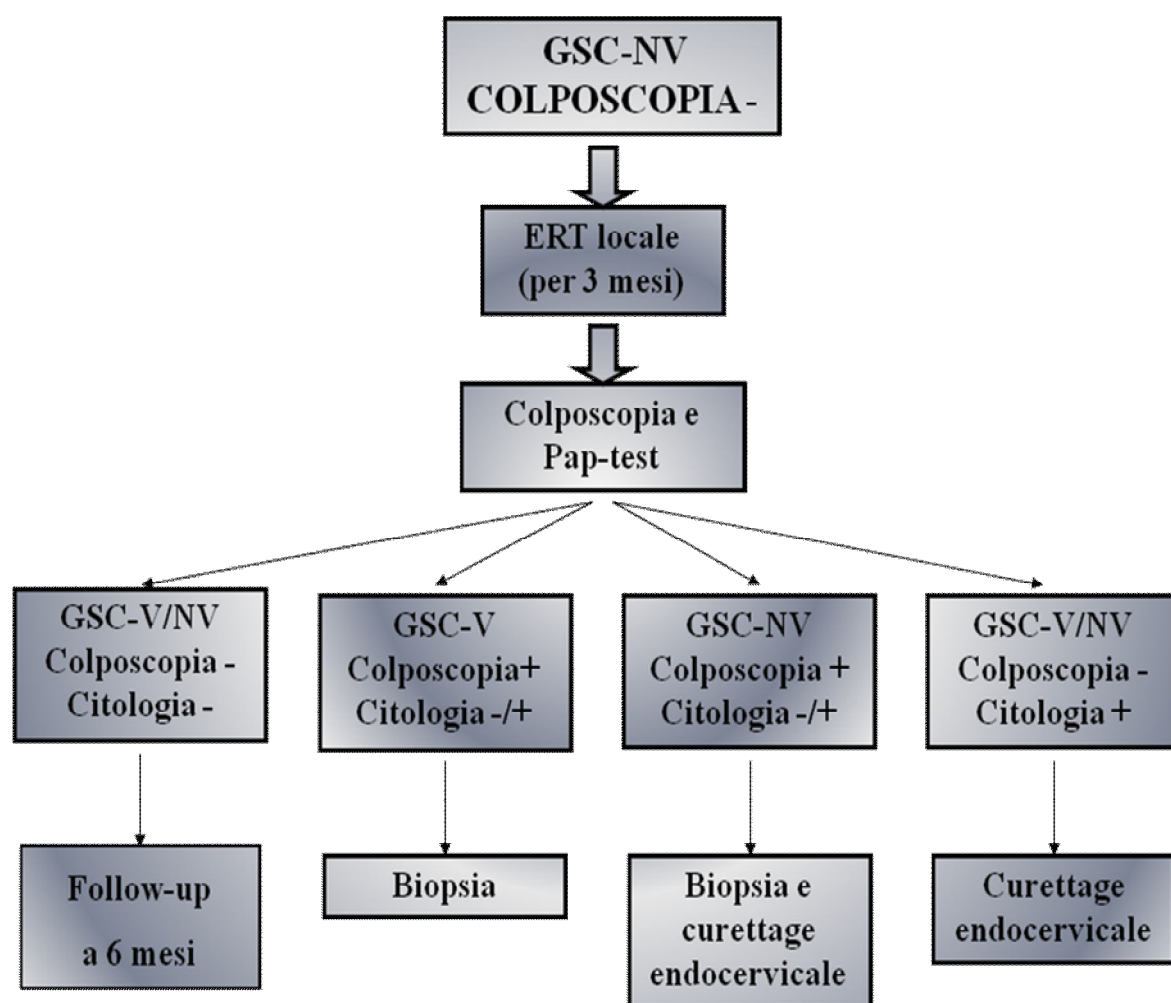


GSC-V: Giunzione Squamo-Colonnare Visibile

GSC-NV: Giunzione Squamo-Colonnare Non Visibile

ERT: *Estrogen Replacement Therapy*

Figura 14: Protocollo diagnostico e terapeutico in donne in postmenopausa con ASCUS/L-SIL, colposcopia negativa e GSC-NV (Gruppo B).



GSC-V: Giunzione Squamo-Colonnare Visibile

GSC-NV: Giunzione Squamo-Colonnare Non Visibile

ERT: *Estrogen Replacement Therapy*

RISULTATI

Tra le 254 pazienti arruolate e sottoposte all'HPV DNA test per la ricerca di istotipi ad alto rischio, 72 sono risultate positive, di queste 37 appartenevano al gruppo degli ASCUS (18.9%) e 35 a quello delle L-SIL (59.3%).

Nel corso della prima colposcopia, 39 delle 254 pazienti arruolate (7 del gruppo ASCUS e 32 del gruppo L-SIL) hanno mostrato una lesione cervicale e sono state, pertanto, sottoposte a biopsia con o senza curettage endocervicale, e successivamente a trattamento chirurgico adeguato; le restanti 215 pazienti con colposcopia negativa, sono state trattate con terapia estrogenica locale per 3 mesi (Tabella 3). Inoltre, alla prima valutazione colposcopica, 71 delle 254 colposcopie (27.9%) erano risultate soddisfacenti e 183 (72.0%) non soddisfacenti. 178 casi di queste 183 pazienti presentavano una colposcopia negativa e sono state sottoposte a ERT locale (Tabella 4).

Dopo ERT locale, 23 delle 215 pazienti (3 del gruppo ASCUS e 20 del gruppo L-SIL) hanno presentato, al controllo colposcopico, una lesione cervicale e sono state, pertanto, sottoposte a biopsia con o senza curettage endocervicale, e successivamente a trattamento adeguato che è risultato chirurgico per 22 di queste e medico per 1 sola paziente, con ASCUS iniziale, il cui esame istologico ha evidenziato una paracheratosi. Inoltre, dopo ERT locale, delle 178 pazienti con colposcopia insoddisfacente negativa, 130 (73%) pazienti presentavano una colposcopia soddisfacente (Tabella 5).

Complessivamente, sul totale delle 254 pazienti con Pap-test anomalo all'inizio dello studio, sono stati richiesti 62 esami istologici (24.4% delle pazienti) in seguito a biopsia mirata e/o curettage endocervicale. 52 casi delle 59 pazienti con iniziale L-SIL (88.1%) sono state trattate per lesioni patologiche, mentre solo 9 delle 195 con iniziale ASCUS (4.6%) sono state sottoposte ad intervento chirurgico. Una sola paziente con ASCUS iniziale, ha ricevuto trattamento medico. In 39 pazienti è stata fatta diagnosi di CIN I e le stesse sono state sottoposte a laservaporizzazione della cervice sotto guida colposcopica. In 14 è stata, invece,

fatta diagnosi di CIN II in seguito a biopsia e le stesse sono state sottoposte a LEETZ (*Large Loop Excision of the Transformation Zone*). Infine, 2 pazienti con CIN III, 5 pazienti con CIN II endocervicale e 1 paziente con CIN III endocervicale sono state sottoposte a conizzazione a lama fredda.

Tutte le procedure chirurgiche sono state effettuate con successo, è stato possibile identificare correttamente i margini dell'escissione su tutti i campioni istologici e l'esame istologico ha mostrato margini liberi da neoplasia in tutti i casi.

Inoltre, tutte le pazienti con LG-SIL positive all'HPV DNA test sono rientrate nel gruppo trattato chirurgicamente e tutte le 9 pazienti trattate che avevano una diagnosi di ASCUS all'inizio dello studio erano positive all'HPV DNA test.

Le ASCUS HPV DNA test negative sono risultate tutte colposcopicamente negative (alto valore di predittività negativa dell'HPV DNA test nell'ASCUS in postmenopausa).

Le LG-SIL HPV DNA test positive sono risultate tutte colposcopicamente positive alla fine dello studio e sono state trattate (alto valore di predittività positiva dell'HPV DNA test nella LG-SIL in postmenopausa).

Tabella 4: Risultati della prima valutazione colposcopica di 254 donne in postmenopausa con pap-test positivo per ASCUS/L-SIL

	GSC-V		GSC-NV		TOTALE	
	ASCUS	L-SIL	ASCUS	L-SIL		
Colposcopia Positiva	5	29	2	3	39	Trattamento chirurgico
Colposcopia Negativa	29	8	159	19	215	ERT LOCALE
TOTALE	71		183		254	

GSC-V: Giunzione Squamo-Colonnare Visibile

GSC-NV: Giunzione Squamo-Colonnare Non Visibile

ERT: *Estrogen Replacement Therapy*

Tabella 5: Risultati della valutazione colposcopica delle 215 pazienti sottoposte a terapia estrogenica locale

	PRIMA dell'ERT locale	DOPO l'ERT locale
GSC-V	37	167
GSC-NV	178	48
ASCUS	188	22 Lesioni Trattate Chirurgicamente
L-SIL	27	

GSC-V: Giunzione Squamo-Colonnare Visibile

GSC-NV: Giunzione Squamo-Colonnare Non Visibile

ERT: *Estrogen Replacement Therapy*

DISCUSSIONE

Le principali metodiche utilizzate per la diagnosi precoce di neoplasie cervicali (Pap-test e colposcopia) presentano, in postmenopausa, notevoli limiti. L'ipoestrogenismo postmenopausale, infatti, determina alterazioni del normale trofismo della mucosa cervicale che, da una parte, impediscono la corretta esecuzione delle indagini diagnostiche e, dall'altra, influenzano l'interpretazione dei risultati cito-istologici. Per tali motivi e per la minore diffusione dello screening in questa fascia di età, le donne in postmenopausa presentano un rischio aumentato di sviluppare un carcinoma cervicale invasivo⁽⁵³⁻⁵⁶⁾.

E' ormai ben consolidato il dato che indica un maggior numero di ASCUS citologici nelle donne in postmenopausa rispetto a quelle in premenopausa. Tuttavia, il nostro studio, ha dimostrato che in postmenopausa una citologia positiva per ASCUS ha un basso valore predittivo positivo per lesioni neoplastiche.

Secondo il Bethesda System si fa diagnosi di ASCUS quando sono presenti una o due delle anomalie nucleari che caratterizzano una SIL (ingrandimento del nucleo, ipercromasia nucleare, irregolarità della membrana nucleare). Tuttavia, in postmenopausa, un lieve ingrandimento del nucleo è relativamente comune, ma raramente è associato con anomalie istologiche significative ed è imputabile, soprattutto, alle modificazioni atrofiche della cervice. Questo giustificerebbe proprio l'aumentato numero di ASCUS nelle donne in postmenopausa rispetto alle donne in età fertile.

Nel nostro studio la maggior parte degli ASCUS citologici non è associata all'evidenza di lesioni displastiche ma sembra correlata alle modificazioni atrofiche indotte dall'ipoestrogenismo e come tale sembra regredire dopo terapia estrogenica locale. Infatti, solo 9 dei 195 ASCUS iniziali (4.6%) sono stati sottoposti a trattamento chirurgico contro le 52 delle 59 L-SIL iniziali (88.1%) per le quali è stata riconosciuta una lesione patologica trattata chirurgicamente.

In particolare, dopo ERT locale, 2 dei 188 ASCUS (1.06%) e 20 delle 27 L-SIL (74.0%) hanno ricevuto trattamento chirurgico in seguito ad esame istologico positivo. Dopo ERT locale, sono state riscontrate complessivamente 10 H-SIL istologiche che sono state poi trattate chirurgicamente e che si è visto erano appartenenti a donne con citologia iniziale positiva per L-SIL.

In accordo con i dati presenti in letteratura⁽⁵⁴⁾, noi abbiamo riscontrato che l'ERT locale può fornire un aiuto nell'identificare le reali anomalie citologiche nelle donne in postmenopausa, correggendo le alterazioni cellulari indotte dall'ipoestrogenismo.

Di contro, altri studi hanno rilevato che la terapia ormonale sostitutiva (HRT), per via sistemica, si associa ad artefatti citologici che mimano una L-SIL⁽⁵⁸⁾, inoltre l'HRT può determinare un'iperespressione virale con conseguente alto rischio di tumori della sfera genitale⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾. Tali dati, in disaccordo con i nostri risultati, richiederebbero ulteriori approfondimenti in merito al tipo di terapie, ai dosaggi ed ai tempi di somministrazione.

Come esposto precedentemente, anche l'esame colposcopico può essere inficiato dall'ipoestrogenismo. Infatti, a causa delle modificazioni ormonali, la GSC può non essere visualizzabile, il che rende la colposcopia insoddisfacente. All'inizio del nostro studio, solo 71 donne (27.9%) presentavano una colposcopia soddisfacente mentre in 183 (72.1%) essa risultava insoddisfacente. Di queste ultime, 178 presentavano una colposcopia negativa e iniziavano l'ERT locale (Tabella 4). Al controllo colposcopico dopo la terapia, 130 di queste 178 (73%) presentavano una colposcopia soddisfacente.

Già precedenti studi hanno valutato l'influenza della terapia estrogenica sull'adeguatezza dell'esame colposcopico. In un trial clinico controllato, randomizzato, in doppio cieco, 36 donne con discariosi al Pap-test e colposcopia insoddisfacente, sono state selezionate in maniera random per ricevere 30 µg di etinilestradiolo o placebo, per 10 giorni. Dopo tale periodo, la colposcopia risultava soddisfacente in una percentuale significativamente maggiore nel gruppo di donne trattate con estradiolo rispetto al gruppo trattato con placebo

(70% contro 23%)⁽¹²⁾. In uno studio più recente, Milam et al. hanno valutato gli effetti della contraccezione ormonale sull'adeguatezza dell'esame colposcopico. In tale studio, si è visto che sia l'età che la contraccezione ormonale influenzano l'adeguatezza della colposcopia⁽¹³⁾.

Nel nostro studio abbiamo, inoltre, valutato l'entità della correlazione tra infezione da HPV e anomalie citologiche in postmenopausa. All'inizio dello studio, avevamo riscontrato una positività all'HPV DNA test in 72 delle 254 pazienti arruolate (28.3%), di cui 37 appartenenti al gruppo degli ASCUS (18.9%) e 35 al gruppo L-SIL (59.3%). Nel nostro studio tutte le pazienti con LG-SIL positive all'HPV DNA test sono rientrate nel gruppo trattato chirurgicamente e tutte le 9 pazienti trattate che avevano una diagnosi di ASCUS all'inizio dello studio erano positive all'HPV DNA test.

La positività al test sembrerebbe, pertanto, correlata con una maggiore evidenza di lesioni cervicali, ma sarebbe necessario un follow-up prolungato per valutare, in queste pazienti HPV positive, il rischio effettivo di progressione delle lesioni verso la displasia severa.

L'incidenza di HPV tra i nostri ASCUS è risultata simile a quella riportata in altri studi. Johnson et al. hanno affermato che il riscontro dell'HPV DNA alla citologia cervicale è inversamente correlato con l'età delle pazienti. Tali autori hanno rilevato che, in postmenopausa la diagnosi citologica di ASCUS corrisponde, in un'alta percentuale di pazienti, ad un HPV DNA negativo; il test risultava positivo, infatti solo nel 18% dei casi, nel gruppo di donne con età superiore a 50 anni⁽⁶⁴⁾. Risultati simili sono stati ottenuti da Moss et al., che hanno riportato una percentuale di positività all'HPV DNA test del 16.2% nel gruppo di donne con ASCUS citologico di età compresa tra i 50 ed i 64 anni⁽⁶⁵⁾.

Un cenno va inoltre, fatto al rapporto costi/benefici dell'HPV DNA test. Uno studio condotto nel 2002 ha riscontrato che l'utilizzo del test per i sottotipi virali ad alto rischio, in tutte le pazienti con ASCUS citologico, presenta un rapporto costi/benefici migliore rispetto ad altre strategie di management⁽⁶⁶⁾.

Nella nostra Unità di Colposcopia, dove non è applicabile di routine l'HPV DNA test, al fine di identificare i falsi positivi e di stabilire un corretto management, abbiamo voluto testare in che modo un singolo ciclo (della durata di 3 mesi) di ERT locale incide sulla adeguatezza dell'esame colposcopico e sulla attendibilità dell'esame citologico.

In conclusione, una ERT locale di breve durata, seguita da un adeguato follow-up citologico e colposcopico, ci ha consentito di ottenere buoni risultati, in termini diagnostici e terapeutici, nelle donne in postmenopausa con citologia positiva per ASCUS/L-SIL mantenendo costi limitati ed evitando over-treatment. Infatti, con un singolo ciclo di ERT locale è possibile distinguere le lesioni cervicali benigne legate all'atrofia dalle lesioni pre-neoplastiche. Inoltre, la terapia estrogenica è frequentemente responsabile dell'ectropion delle cellule endocervicali, rendendo visibili gran parte delle GSC che non lo erano, prima del trattamento. Si va, in tal modo, a ridurre significativamente il numero di procedure diagnostiche e terapeutiche invasive (curettage endocervicale, escissioni con ansa diatermica, conizzazioni a lama fredda) che si rendono necessarie nella gestione delle pazienti con colposcopia inadeguata.

Quindi, i nostri risultati supportano l'ipotesi che ASCUS e L-SIL, in postmenopausa, necessitino di una flow-chart diagnostica differente e più specifica, rispetto a quanto accade in pre-menopausa. Tuttavia, sarebbero necessari studi su un maggior numero di soggetti e periodi di follow-up più lunghi per confermare questa conclusione.

BIBLIOGRAFIA

1. Friedell Gh, McKay DG. *Adenocarcinoma in situ of endocervix*. Cancer, 1953;6:887.
2. Cullimore JE, Luesley DM, Rollason TP et al. *A prospective study of conization of the cervix in the management of cervical intraepithelial glandular neoplasia (CIGN): a preliminary report*. Br J Obstetr Gynecol 1992;99:314.
3. Gloor E, Hurlimann J. *Cervical intraepithelial neoplasia (adenocarcinoma in situ and glandular dysplasia)*. Cancer 1986;58:1272.
4. Anderson MC. *Glandular lesions of the cervix: Diagnostic and therapeutic dilemmas*. Baillières Clin Obstet Gynecol 1995;9:105.
5. Kurman RJ, Norris HJ, Wilkinson EJ. *Tumours of the cervix, vagina and vulva*. In: Rosai J, Sobin LH (eds). Atlas of Tumor Pathology, Third Series, Fascicle 4, Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1992;77-83.
6. Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ et al. *Histological typing of female genital tract tumours*. In: Scully RE, Poulsen HE, Sobin LH (eds). WHO International Histological Classification of Tumours, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 1994;43-44.
7. Christopherson WM, Nealson N, Gray LA. *Non invasive precursor lesions of adenocarcinoma and mixed adenosquamous carcinoma of the cervix uteri*. Cancer 1979;44:975.
8. Boon ME, Baak JPA, Kurver PJH. *Adenocarcinoma in situ of the cervix*. Cancer 1981;48:768.
9. Ng ABP. *Microinvasive adenocarcinoma and precursors of adenocarcinoma of the uterine cervix*. In: Wied GL, Kos LG, Reagan JW (eds). Compendium on Diagnostic Cytology. Chicago, Tutorials of Cytology USA, 1983:148-154.
10. Reagan JW, Ng ABP. *The cells of uterine adenocarcinoma*, 2nd ed. Basel, Karger S, 1973:96-112.

11. Andersen ES, Arffmann E. *Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: a clinicopathologic study of 36 cases*. Gynecol Oncol 1989;35:1.
12. Colgan TJ, Linckrish GM. *The topography and invasive potential of cervical adenocarcinoma in situ, with and without associated squamous dysplasia*. Gynecol Oncol 1990;36:246.
13. Weisbrodt IM, Stabinsky C, Davis AM. *Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix*. Cancer 1972;29:1179.
14. Schwartz SM, Weiss NS. *Increased incidence of adenocarcinoma of the cervix in young women in the United States*. Am J Epidemiol 1986;124:1045.
15. Muntz HG, Bell DA, Lage JM et al. *Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix*. Obstet Gynecol 1992;80:935.
16. Östör AG, Pagano R, Davoren RAM et al. *Adenocarcinoma in situ of the cervix*. Int J Gynecol Pathol 1984;3:179.
17. Izzo S, Negrotti S, Stanco D, Ardovino I. *L'esame dell'endocervice: la colposcopia dell'endodollo, ovvero l'endocervicoscopia*. XVII Congresso Nazionale della Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale, Roma, 5-7 Dicembre 2002. Patologia Cervicovaginale – Dal laboratorio alla clinica, pp 119-129.
18. Lavery CR, Farnsworth A, Thurls J, Bowditch R. *The reliability of a cytological prediction of a cervical adenocarcinoma in situ*. Aust N Z J Obstet Gynecol 1988;28:307.
19. Nguyen GK, Jeannot AB. *Exfoliative cytology of in situ and microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix*. Acta Cytol 1984;28:461.
20. Mitchell H, Medley G, Gordon I, Giles G. *Cervical cytology reported as negative and risk of adenocarcinoma of the cervix: no strong evidence of benefit*. Br J Cancer 1995;71:894.
21. Wright VC, Shier RM. *Why adenocarcinoma in situ and adenocarcinoma are often missed by colposcopists*. In: Wright VC, Shier RM. Colposcopy of adenocarcinoma in situ and adenocarcinoma of the cervix. Houston, Biomedical Communication 2000:1-4.

22. Wright VC. *Colposcopy of adenocarcinoma in situ and adenocarcinoma of the uterine cervix: differentiation from others cervical lesions*. J Low Gen Tr Dis 1999;3:83.
23. Coppleson M, Atkinson KH, Dalrymple JC. *Cervical squamous and glandular neoplasia: clinical features and review of management*. In: Coppleson M (ed). Gynecologic Oncology. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1992:571-607.
24. Lickrish GM, Colgan TJ, Wright VC. *Colposcopy of adenocarcinoma in situ and adenocarcinoma of the cervix*. Obstet Gynecol Clin North Am 1993;20:111.
25. Wright VC, Lickrish GM. *Colposcopy of adenocarcinoma in situ and invasive adenocarcinoma of the cervix*. In: Wright VC, Lickrish GM, Shier RM (eds). Basic and advanced colposcopy – A practical handbook for diagnosis, 2nd ed. Houston, Biomedical Communications 1995:12-1-12-13.
26. Fluhmann CF. *The cervix uteri and its disease*. Philadelphia, Saunders, 1961.
27. Galvin GA, Jones HW, TeLinde RW. *The significance of basal cell hyperactivity in cervical biopsies*. Am J Obstet Gynecol 1955;70:808.
28. Fischer-Wasels B. *Metaplasie und Gewebsmißbildung*. In: Bethe N (ed). Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, vol. 14:2. Berlin, Springer, 1927:1211.
29. Lickrish GM, Colgan T. *Management of adenocarcinoma in situ of the uterine cervix*. In: Basic and advanced colposcopy – A practical handbook for diagnosis, 2nd ed. Houston, Biomedical Communications 1995:30-5-30-7.
30. Nicklin JL, Wright RG, Bell JR et al. *A clinicopathological study of adenocarcinoma in situ of the cervix. The influence of cervical HPV infection and other factors and the role of conservative surgery*. Aust N Z J Obstet Gynecol 1991;31:179.
31. Fluhmann CF. *Comparative studies of squamous metaplasia of the cervix uteri and endometrium*. Am J Obstet Gynecol 1954;68:1447.
32. Bertrand M, Lickrish GM, Colgan TJ. *The anatomic distribution of cervical adenocarcinoma in situ: implication for treatment*. Am J Obstet Gynecol 1987;157:21.

33. Jaworski RC, Pacey NF, Greenberg ML, Osborn RA. *The histologic diagnosis of adenocarcinoma in situ and related lesions of the cervix uteri*. Cancer 1988;61:1171.
34. Teshima S, Shimosato Y, Kishi K, Kasamatsu T, Ohmi K, Uei Y. *Early stage adenocarcinoma of the uterine cervix: histopathologic analysis with consideration of histogenesis*. Cancer 1985;92:1086.
35. Brinton LA, Berman ML, Mortel L et al. *Reproductive, menstrual and medical risk factors for cervical cancer: results from a case control study*. Am J Obstet Gynecol 1992;167:1317-1325.
36. Lee KR, Flynn CE. *Early invasive adenocarcinoma of the cervix*. Cancer 2000 Sep 1;89(5):1048-55.
37. Burghardt E. *Das Adenocarcinoma in situ der cervix*. Arch Gynäkol 1966;203:57.
38. Burghardt E. *Early histological diagnosis of cervical cancer*. Stuttgart, Thieme; Philadelphia, Saunders, 1973.
39. Burghardt E. *Pathology of early invasive squamous and glandular carcinoma of the cervix (FIGO stage Ia)*. In: Coppleson M (ed) Gynecologic oncology, 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992:609.
40. Jones BA, Novis DA. *Follow-up of abnormal gynaecologic cytology: a college of American Pathologists Q-Probe study of 16132 cases from 306 laboratories*. Arch Pathol Lab Med 2000;124:665-671.
41. Ronnett BM, Manos MM, Ransley JE et al. *Atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS)*. Hum Pathol 1999;30:816-825.
42. Zweizig S, Noller K, Reale F, Collis S, Resseguie L. *Neoplasia associated with atypical glandular cells of undetermined significance cervical cytology*. Gynecol Oncol 1997;65:314-318.

43. Duska LR, Flynn CF, Chen A, Whall-Strojwas D, Goodman A. *Clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance on cervical cytology*. Obstet Gynecol 1998;91:278-282.
44. <http://bethesda2001.cancer.gov/>
45. Solomon D, Davey D, Kurman R et al. *Terminologia per la refertazione della citologia cervicale*. JAMA 2002;387:2114-2119.
46. Anderson W, Fiersen H, Barber S, Tabbraah S. *Sensitivity and specificity of endocervical curettage and the endocervical brush for the evaluation of the endocervical canal*. Am J Obstet Gynecol 1988;159:702.
47. Bosh FX, Manos MM, de Sanjoise S et al. *Risk factors for cervical in Colombia and Spain*. Int J Cancer 1995;52(5):750-758.
48. ACOG Committee Opinion. *New pap test screening techniques*. 206 Aug 2004.
49. Nieminen P, Kallio M, Hakama M. *The effects of mass screening on incidence and mortality of squamous and adenocarcinoma of cervix uteri*. Obstet Gynecol 1995;85:1017-1021.
50. Ayer B et al. *The cytologic diagnosis of adenocarcinoma in situ of the cervix uteri and related lesions*. Acta Cytol 1987;31:397.
51. Affinito P, Di Spiezio Sardo A, Di Carlo C, Sammartino A, Tommaselli GA, Bifulco G, Loffredo A, Loffredo M, Nappi C. *Effects of hormone replacement therapy on ocular function in postmenopause*. Menopause 2003; 10: 482-487.
52. Nappi C, Di Spiezio Sardo A, Guerra G, Di Carlo C, Bifulco G, Acunzo G, Sammartino A, Galli V. *Comparison of intranasal and transdermal estradiol on nasal mucosa in postmenopausal women*. Menopause 2004; 11: 447-455.
53. Dresang LT. *Colposcopy: an evidence-based update*. J. Am. Board. Fam. Pract. 2005; 18: 383-392.

54. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. *ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities*. JAMA 2002; 287: 2120-2129.
55. Flynn K, Rimm D. *Diagnosis of ASCUS in women over age 50 is less likely to be associated with dysplasia*. Diagn. Cytopathol. 2001; 24: 132-136.
56. Walker JL, Wang SS, Schiffman M, Solomon D. *ASCUS-LSIL Triage Study Group. Predicting absolute risk of CIN3 during post-colposcopic follow-up: results from the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS)*. Am. J. Obstet. Gynecol. 2006; 195: 341-348.
57. National Cancer Institute Workshop. *The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: revised after second National Cancer Institute Workshop (April 29-30,1991)*. Acta. Cytol. 1993; 37: 115-124.
58. Jemal A, Tiwari RC, Murray T et al. *Cancer Statistics 2004*. Ca. Cancer. J. Clin. 2004; 54: 8-29.
59. Menezes GA, Wakely PE, Stripe DM, Nuovo GJ. *Increased incidence of atypical Papanicolaou tests from Thinpreps of postmenopausal women receiving hormone replacement therapy*. Cancer Cytopathol. 2001; 93: 357-363.
60. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A et al. *Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review*. Lancet 2003; 361: 1159-1167.
61. Moodley M, Moodley J, Chetty R, Herrington CS. *The role of steroid contraceptive hormones in the pathogenesis of invasive cervical cancer: A review*. Int. J. Gynecol. Cancer. 2003; 13: 103-110.
62. Saunders N, Anderson D, Gilbert L, Sharp F. *Unsatisfactory colposcopy and the response to orally administered oestrogen: a randomized double blind placebo controlled trial*. Br. J. Obstet. Gynaecol. 1990; 97: 731-733.

63. Milam MR, Pollock JW, Nick AM, Scott T, Jones HW. 3rd *The effect of hormonal contraception on the adequacy of colposcopic examination of the cervix.* Am. J. Obstet. Gynecol. 2005; 192: 1368-1369.
64. Johnston EI, Logani S. *Cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance in perimenopausal and postmenopausal women: lessons learned from human Papillomavirus DNA testing.* Cancer 2007; 111: 160-165.
65. Moss S, Gray A, Legood R, Vessey M, Patnick J, Kitchener H. *Liquid Based Cytology/Human Papillomavirus Cervical Pilot Studies Group. Effect of testing for human papillomavirus as a triage during screening for cervical cancer: observational before and after study.* BMJ 2006; 332: 83-85.
66. Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ. *Cost-effectiveness of alternative triage strategies for atypical squamous cells of undetermined significance.* JAMA 2002; 287: 2382-2390.